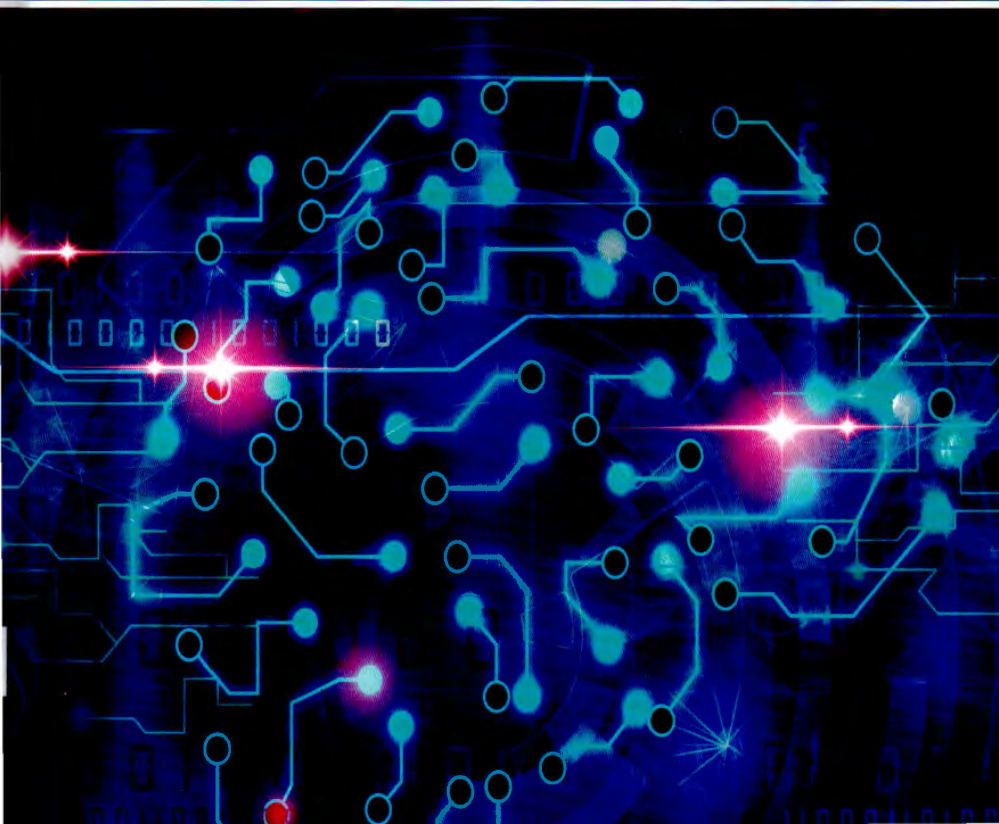
NATIONAL GEOGRAPHIC

LA MEMORIA

Las conexiones neuronales que encierran nuestro pasado



La memoria define lo que somos en una red de vivencias y aprendizajes que se genera a través de las conexiones neuronales. Y, como nosotros, está llena de imperfecciones. Sin embargo, investigaciones punteras en neurociencia y cibernética han logrado profundizar en sus procesos de codificación y almacenamiento y se encuentran en pleno desarrollo de métodos que podrían solucionar errores, restaurar recuerdos y reparar daños derivados de enfermedades neurológicas como el Alzheimer. La integración de memorias biológicas y tecnológicas podría llegar a permitirnos, incluso, potenciar y ampliar las capacidades de nuestra memoria, transferir o modificar nuestros recuerdos.

Juan Vicente Sánchez Andrés es médico y MBA, catedrático de Fisiología en la Universitat Jaume I de Castellón.

LA MEMORIA

Las conexiones neuronales que encierran nuestro pasado

Dirección científica: Javier DeFelipe

© Juan Vicente Sánchez Andrés por el texto
© 2017, RBA Coleccionables, S.A.U.

Realización: EDITEC

Diseño cubierta: Llorenç Martí

Diseño interior: tactilestudio

© Ilustraciones: Francisco Javier Guarga Aragón

Fotografías: Shutterstock: cubierta; Archivo RBA: 23ai, 29; Age Fotostock: 23ad, b; Calspan: 43i; Reproducida con permiso de la Osler Library of the History of Mecicine, Mc Gill University: 63; Thomas Schultz: 119ai; National Institute on Aging: 119ad; Science Photo Library: 119b
El editor queda a disposición de los propietarios de los derechos de autor con los que no ha sido posible contactar, para omisiones involuntarias o errores de asignación de derechos.

ISBN (OC): 978-84-473-9071-7
ISBN: 978-84-473-9078-6
Depósito legal: B.23661-2017

Impreso en Liberdúplex

Impreso en España - *Printed in Spain*

Para México

Edita

RBA Editores México, S. de R.L. de C.V. Av. Patriotismo 229, piso 8, Col. San Pedro de los Pinos, CP 03800, Deleg. Benito Juárez, Ciudad de México, México

Fecha primera publicación en México: junio 2018.

Editada, publicada e importada por RBA Editores México, S. de R.L. de C.V. Av. Patriotismo 229, piso 8, Col. San Pedro de los Pinos, CP 03800, Deleg. Benito Juárez, Ciudad de México, México

Impresa en Liberdúplex, Crta. BV-2249, Km. 7.4, Pol. Ind. Torrentfondo 08791 Sant Llorenç d'Hortons, Barcelona

ISBN: 978-607-9495-24-4 (Obra completa)
ISBN: 978-607-9495-40-4 (Libro)

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada o transmitida por ningún medio sin permiso del editor.

SUMARIO

Introducción 7

01 **La caja negra de la memoria** 13

02 **¿Cómo recordamos?** 45

03 **La naturaleza física de los recuerdos** 79

04 **La memoria del futuro: la transformación tecnológica** 109

Lecturas recomendadas 137

Índice 139

INTRODUCCIÓN

Escribía el neurocientífico Gary F. Marcus que «nuestra memoria es al mismo tiempo espectacular y una fuente constante de decepción: podemos reconocer fotos de nuestros anuarios del instituto décadas después, y sin embargo ser incapaces de recordar lo que desayunamos ayer». La paradoja insinuada por Marcus refleja el misterio de una función cerebral que ha despertado la curiosidad del ser humano a lo largo de la historia. Una gran parte de lo que cada uno somos está en nuestra memoria, un tesoro que guardamos con celo y del que depende en buena medida nuestra identidad personal, al que confiamos nuestros recuerdos y habilidades, y en el que nos basamos para elaborar nuestros sueños y fantasías.

En la Antigüedad se consideraba a la memoria una de las tres facultades del alma que diferencian al ser humano del resto de las especies, por lo que se le suponía un origen divino o sobrenatural. No fue hasta el comienzo de la ciencia moderna cuando empezó a entenderse que se trata de una función del cerebro cuyo alcance real no se limita a ser el almacén de nuestro pasado, sino también el sustento de nuestra conducta aprendida. La memoria configura

nuestro yo en continuidad con nuestra historia, nos permite construir relaciones causa-efecto y nos dota de cierta capacidad predictiva para construir escenarios posibles a partir de la experiencia.

Por tanto, la memoria es una función integral del cerebro que penetra y capilariza cada uno de nuestros actos, como se pone de manifiesto cuando nos falta, como ocurre en la enfermedad de Alzheimer y otras donde las alteraciones de esta capacidad juegan un papel central. Desentrañar esta complejidad es el reto que la ciencia persigue: entender el funcionamiento de sus mecanismos para aprender a intervenir sobre ellos. La posibilidad de manipular la memoria pondría a nuestro alcance la oportunidad de corregir errores, reparar daños y rescatar recuerdos perdidos. En un futuro que hoy ya estamos construyendo, la conexión de nuestra memoria biológica con dispositivos tecnológicos nos abrirá todo un universo de nuevas aplicaciones, como turboalimentar la potencia de nuestra memoria, borrar recuerdos traumáticos o incluso transferirlos a otros soportes, además de permitirnos desarrollar nuevas prótesis artificiales avanzadas.

A juzgar por los progresos actuales, este es un escenario al que podremos llegar a lo largo del presente siglo, pero son muchos los desafíos que hay que superar. Al intentar profundizar en las entrañas de la memoria, los investigadores se embarcaron en una aventura cuya envergadura apenas imaginaban. Fue un ejercicio ímprobo de arañar la superficie de la conducta observable el que fue descubriendo las piezas del puzle de la memoria. El cuadro fue componiéndose cuando estas piezas se llevaban a los laboratorios para examinarlas en detalle y comprobar si encajaban con otras. Conductas tan triviales como cerrar un ojo ante la amenaza de un cuerpo extraño son también modalidades sencillas de la memoria. Esta participa en una diversidad de actos inconscientes que ejecutamos con absoluta naturalidad, como detenernos ante un semáforo en rojo, conducir un coche o montar en bicicleta. También la reacción que nos produce observar algo desagradable depende de

la memoria, lo mismo que otros actos tan cotidianos como salivar al acercarnos a un restaurante, reconocer un objeto, hablar o, desde luego, recordar el rostro de seres queridos que ya no están.

Debido a esta diversidad de funciones, es una gran distancia la que separa la memoria como algo genérico de los detalles sobre su participación extensiva en nuestro comportamiento. Una multitud de preguntas se agolpa en nuestra mente: ¿es todo ello una función única? ¿O se trata de un repertorio de funciones diferenciadas que antes veíamos como una sola? ¿Existe una región del cerebro especializada? Pero si son muchas las memorias, ¿habrá distintas regiones a cargo? ¿Alberga nuestro cerebro representaciones fieles del mundo real como si fuera un museo? Además, las memorias cambian. A veces nos olvidamos de cosas. Otras, evocamos recuerdos con facilidad. A veces nos confundimos.

Estas preguntas y muchas otras se las formularon los científicos que fueron describiendo los tipos de memoria antes siquiera de que existiera un conocimiento fehaciente del funcionamiento cerebral. Con el bagaje del que disponían, crearon la doctrina del conexionismo, según la cual la memoria requería de asociaciones entre los nervios, elementos constituyentes del sistema nervioso, de manera que las nuevas memorias se consolidaban en el cerebro por la vía de establecerse conexiones más sólidas. Pero esta visión del sistema nervioso se sustentaba en la concepción de que era una maraña continua, visión que no se correspondía con la realidad, aunque casaba muy bien con el desarrollo tecnológico de la segunda mitad del siglo XIX cuando la electricidad se veía como una revolución.

Es inevitable mencionar los trabajos de Santiago Ramón y Cajal, quien en aquella época clarificó las características del sistema nervioso. Gracias a él se dilucidó la composición del tejido nervioso y se abrió la era en la que surgió un reto clave: descubrir el funcionamiento de las neuronas para producir los comportamientos que los investigadores estaban describiendo. Pero si los descubrimientos de Ramón y Cajal abrieron la puerta del cerebro, lo que esta escon-

día era el objeto de investigación más complejo jamás abordado por la humanidad. Desde entonces, el forcejeo para arrancar secretos al cerebro ha sido constante y muchas veces frustrante. Penetrar en una selva con miles de millones de neuronas y billones de conexiones entre ellas es una aventura para espíritus preparados. Cada incógnita desvelada ha marcado hitos más que conquistado metas, porque cada respuesta ha suscitado nuevas preguntas. Así, los progresos en la investigación han cambiado el cariz de los interrogantes: ¿hay un conjunto de células propias de la memoria? ¿Qué elementos forman la traza física de la memoria? ¿Existe un código cerebral? De ser así, ¿hay un código específico para la memoria? ¿Cómo se traduce una experiencia a ese supuesto código neuronal? ¿Cómo se materializa en términos de conducta? ¿Hay diferentes códigos y huellas cerebrales para cada tipo de memoria? El listado de preguntas es interminable, y responderlas podría ser una misión hercúlea. Afortunadamente, el desarrollo de la tecnología ha sido espectacular, permitiendo el acceso a las profundidades moleculares y el avance en la construcción de una teoría general de la memoria. No hay que olvidar que se trata de un esfuerzo propulsado por miles de investigadores. En este camino ha sido de inmensa utilidad la experimentación con animales, jugando un papel singular los experimentos con moluscos marinos. En este momento, los trabajos de investigación cubren la escala animal en la búsqueda de elementos conservados en la evolución que den pistas para la aplicación de técnicas no invasivas en humanos. El impulso ha venido determinado por el ansia de saber, pero no puede dejarse de lado la necesidad de la sociedad de contar con soluciones a problemas urgentes como las enfermedades neurodegenerativas, un azote tanto desde la perspectiva del sufrimiento humano como de los costes asociados al envejecimiento de la población.

Después de décadas de explotación de las tecnologías que actualmente denominamos convencionales y que han aportado progresos espectaculares, hoy nos adentramos en la maduración de nuevas

tecnologías emergentes que recogen el avance de las técnicas de neuroimagen y de mapeo cerebral, de la combinación de las técnicas de biología molecular con los progresos ópticos (optogenética) y de la construcción de interfaces neurales. Estas nuevas tecnologías convergen según un enfoque que aúna la nanotecnología, la biotecnología, la informática y la ciencia cognitiva, lo que está propiciando un salto cualitativo en la superación de las limitaciones en la resolución temporal y espacial de las técnicas convencionales. Con ello se está abriendo el camino a la comprensión de la conexión entre la estructura (componentes) y la función (memoria) de los distintos niveles, desde el celular y el molecular hasta el conductual.

El progreso en el campo de la memoria está proporcionando un conocimiento acumulativo en el que los avances que esperamos en los años venideros siguen y seguirán refiriéndose a los modelos descritos en los albores de la era moderna del conocimiento. La observación del científico ruso Ivan Pavlov de que un perro podía aprender a salivar al escuchar el sonido de una campana condujo a comprobar el estado de las conexiones neuronales cuyo refuerzo podía dar lugar a tal conducta aprendida. Las tecnologías convergentes buscan ver, en el sentido más literal de la palabra, cómo se refuerzan estas conexiones para dar lugar a la conducta. Y también pretenden averiguar dónde se producen esos cambios, si hay distintas regiones cerebrales implicadas, los circuitos activos en ellas y su interconexión; en definitiva, el cerebro en acción durante el aprendizaje y su expresión en la forma de conducta aprendida. Se busca, pues, la visión dinámica y panorámica en las dos direcciones, transversal y vertical: transversal en el sentido de entender cómo se modifican los distintos niveles orgánicos, las moléculas, las células, los circuitos neuronales, las regiones cerebrales, el cerebro como estructura integral y la conducta; vertical, desde las moléculas al cerebro.

De esta forma se ha establecido un hilo conductor del progreso en el conocimiento sobre la memoria cuyo hilvanado ha venido de la mano del desarrollo tecnológico, siendo cada vez más depen-

diente del mismo. Es un tópico que el cerebro es el enigma de mayor complejidad al que se enfrenta la humanidad. No carece, pues, de lógica que la humanidad tenga que apoyarse en la palanca de la tecnología para desvelarlo, como es igualmente esperable que en momentos de convergencias disruptivas, como el que vivimos hoy, podamos esperar avances cualitativos. A lo largo de este libro analizaremos los avances de la memoria como una flecha en proceso de extrema aceleración, de la cual esperamos que nos conceda el privilegio histórico de presenciar su impacto en la diana.

01

LA CAJA NEGRA DE LA MEMORIA

Gran parte de lo que nos hace humanos está en nuestro cerebro. Y mucho se lo debemos a la memoria, la capacidad que nos permite recordar lo pasado para proyectarlo al futuro y aprender de él. ¿Qué es la memoria y cómo funciona? La ciencia todavía está desentrañando este complejo proceso cerebral.

Escribía Marcel Proust que «los momentos del pasado no permanecen parados; retienen en nuestra memoria el movimiento que los arrojó hacia el futuro». El novelista que tanto indagó en la experiencia humana de la memoria sabía que nuestros recuerdos no son archivos fosilizados, sino que más allá de ser lo que somos, son también lo que seremos. La memoria es, pues, mucho más que la capacidad de recordar. Y aunque esta es la concepción más generalizada, esta visión elude la consideración de varias de sus vertientes no menos importantes y que se vienen poniendo de manifiesto a medida que se han materializado los progresos científicos. No menos relevante es una comprensión amplia de la memoria cuando se profundiza en sus derivaciones en procesos patológicos, donde los déficits pueden ser elementos clave en el diagnóstico y en el estudio de opciones terapéuticas para paliarlos y, si es posible, sanarlos. Adicionalmente, una línea de investigación muy relevante en la actualidad es la de la implementación de sistemas artificiales que incorporen la capacidad de aprender, sistemas que en un futuro no lejano deberían beneficiarse de la bioinspiración, en el sentido de impreg-

narse de las enseñanzas de la evolución que han invertido millones de años de ensayos naturales para mejorar la adaptación de los seres vivos al medio, y que dotan a los sistemas biológicos de unos niveles de eficiencia superiores a los de las máquinas actuales más dotadas.

A partir de lo anterior, puede aceptarse la concepción generalizada de que la memoria es la función cerebral que nos permite recordar eventos acontecidos. Por tanto, es el resultado de la *experiencia*. Y los procesos mediante los cuales se almacenan esas memorias reciben el nombre de *aprendizaje*, aunque con alguna frecuencia se utilizan los términos *memoria* y *aprendizaje* como sinónimos. Sin embargo, esta generalización es poco compatible con los avances científicos que se vienen desarrollando durante los dos últimos siglos y que desembocan en escenarios inimaginables años atrás, muchos aún en fase de ser comprendidos, que constituyen los actuales retos de la memoria.

La memoria no es una función en sí, sino un estado de la función cerebral que se extiende a una multiplicidad de regiones cerebrales y que penetra en prácticamente todo nuestro comportamiento, entendiendo por tal nuestra conducta observable. A partir del momento en que el sistema nervioso empieza a desarrollarse en el feto y deviene en funcional, se encuentra expuesto a la interacción con el ambiente, a la experiencia, lo que se traduce en procesos de aprendizaje. Veremos en el próximo capítulo una relación de conductas, muchas de ellas que se ejecutan irreflexivamente, que se sustentan en la memoria, aunque no nos demos cuenta. Desde la acción de beber de un vaso a la de hablar, que parecen naturales, están impregnadas de memorias, en tanto ni un vaso, ni las palabras, existen predefinidos por nuestra genética y, por tanto, requieren un aprendizaje. ¿Qué separa a la memoria del resto del funcionamiento cerebral normal? La respuesta se da por exclusión: no son parte de la memoria los circuitos cerebrales que no puedan ser modificados por el aprendizaje. Este es un aspecto importante, porque los circuitos modificables por el aprendizaje tienen la propiedad de

adaptarse, algo que no ocurre en los que están determinados genéticamente a permanecer inalterables.

Pero la comprensión de la memoria irrumpe también en el debate fieramente vigente sobre los límites de la inteligencia artificial. ¿Podrán las máquinas ser autónomas y reemplazar o incluso desplazar al hombre?

Consideremos un escenario hipotético: si nuestro cerebro está constituido por moléculas (proposición que puede considerarse necesariamente aceptable) que subyacen al procesamiento de la información desde nuestros órganos sensoriales hasta la producción de respuestas, y asimismo aceptamos que nuestra conducta se modifica por la experiencia (proposición también necesariamente aceptable), podremos concluir que esa modificación (memoria) determinará nuestra conducta. Y que por tanto estará basada en el procesamiento realizado por las moléculas implicadas, que no pueden hacer otra cosa sino seguir las leyes de la física y la química. Por las mismas razones, si se pueden replicar tecnológicamente los elementos de procesamiento, chips en vez de neuronas, podría haber máquinas que no solo repliquen nuestra conducta, sino que se autoprogramen en función de la experiencia (memoria), proyectando la misma impresión de inteligencia que nosotros argumentamos tener. En múltiples ocasiones se ha planteado: ¿qué es lo que nos hace humanos? Y la respuesta está en la plasticidad neuronal para modificar nuestras conductas, que nos proporciona una ventaja adaptativa para acomodarnos al ecosistema, y una herramienta para modificarlo a nuestra medida frente a las restricciones del resto de especies, cuyo repertorio comportamental está mayoritariamente determinado por su genética. Y esa plasticidad neuronal, subyaciendo al comportamiento, es precisamente la base de la memoria.

Pero no hay cara sin cruz, y la ventaja que nos confiere la plasticidad que ha determinado la primacía del hombre en la Tierra impone vulnerabilidades. No hay evidencias de enfermedad de Alzheimer o de esquizofrenia en animales desarrollados en entornos naturales;

son trastornos que parecen ser específicamente humanos. Los humanos padecemos enfermedades como la de Alzheimer, marcada por la memoria, donde desaparece la memoria declarativa —aquella en la que se almacena información de hechos que suceden o se aprenden a lo largo de la vida— y se desestructura el yo de la persona; o la esquizofrenia, marcada por las alucinaciones, donde se desestructura la percepción de la realidad y se construyen mundos desconectados de una memoria coherente. Tenemos capacidades que nos diferencian y distancian de otras especies, pero que implican vulnerabilidades, nuevos nichos para el desarrollo de enfermedades antes desconocidas.

> Pensamos en el futuro como memorias anticipadas.
>
> DANIEL KAHNEMAN

Cuando, hace un siglo, la esperanza de vida de las personas era de cuarenta años, como sigue siéndolo en los países en desarrollo, la incidencia de la enfermedad de Alzheimer era anecdótica. Pero es una enfermedad que se asocia a la edad, y cuando la esperanza de vida supera los ochenta años pasa a tener muy alta prevalencia. En Japón, la población con mayor esperanza de vida, se estima que en 2050 la atención a la enfermedad de Alzheimer consumirá el total de los recursos del sistema de salud de ese país. Es este, por tanto, un reto urgente del estudio de la memoria que discurre paralelo al avance del conocimiento en esta área de la neurociencia.

Inevitablemente, el reto anterior nos conduce al siguiente: cuando la memoria se desestructura, lo hace la cognición de la persona; el «yo» se difumina. Un «yo» que viene determinado por nuestra experiencia acumulada, el conjunto de nuestras experiencias y vivencias, y que a su vez determina nuestro afrontamiento de la realidad presente y nuestra capacidad de anticipar el futuro, de predecir la probabilidad de que algo suceda. Con frecuencia se ignora esta faceta predictiva (hacia el futuro) de la memoria, que es al menos igual de relevante que la de recordar (hacia el pasado), y que, como veremos más adelante, tuvo su punto de partida con el

descubrimiento del científico ruso Ivan Pavlov, quien puso de manifiesto cómo el aprendizaje asociativo permite el establecimiento de relaciones causa-efecto de carácter predictivo que nos permiten anticipar respuestas a sucesos probables; siendo, naturalmente, menos probable una predicción cuanto más alejada del momento se encuentre. Esta doble vertiente de la memoria explica que regiones dispares del cerebro se encuentren involucradas: aquellas que participan en la adquisición de los recuerdos y aquellas que tienen un papel mayor en la planificación estratégica.

DEL ALMA A LA NEUROCIENCIA

De los párrafos anteriores podemos intuir que la memoria es un estado del cerebro determinado por la experiencia, que radica en distintas regiones cerebrales densamente interconectadas e interaccionando dinámicamente para dar lugar a nuestro comportamiento. En la actualidad, disponemos de un cuerpo amplio de doctrina, cuyas bases neurofisiológicas se describen en las próximas páginas y que concretaremos en el tercer capítulo, pero este conocimiento es reciente; con anterioridad a disponer de la tecnología necesaria, los humanos intentaron adentrarse en su comprensión, inicialmente desarmados por prejuicios y únicamente armados con la capacidad de observar.

Suele decirse que la historia nos ayuda a comprender el presente. Es cierto a veces, pero otras nos instala prejuicios que primariamente se manifiestan en el lenguaje. De forma cotidiana manejamos el concepto *memoria* como se ha venido usando durante siglos. Evidentemente no se ocultaba a nuestros antecesores que el hombre podía recordar, y a eso lo llamaban *memoria*. Los antiguos veían en lo humano algo singular, no compartido con los animales y sí conectado con los dioses. Pero los dioses eran etéreos, no podían compartir la naturaleza imperfecta de lo físico, de la carne,

y entendieron que lo distintivo del hombre eran las facultades del alma: memoria, entendimiento y voluntad. Esta idea persistió durante siglos y fue heredada por la escolástica. Aunque esta concepción es antigua, se mantiene en imágenes medievales que reflejan cómo no se entendía que el cerebro pudiera ser el sustrato físico de las facultades propias del hombre que le ponían en contacto con la divinidad. Resulta forzoso poner de manifiesto el motivo del error: los griegos consideraban que la naturaleza no era manipulable, y fue corriente la prohibición de las autopsias y de la experimentación. Cuando, eventualmente, disecaron cerebros, el líquido cerebrorraquídeo contenido en su interior se desparramaba, pareciendo que los ventrículos cerebrales contenían aire, espíritu, capaz de compartir naturaleza con la divinidad. Ahora, fríamente, diríamos que se cometió un error metodológico, pero fue un error que sentó cátedra: se creyó que las facultades del alma estaban asentadas en los ventrículos cerebrales, espacios que contenían espíritu. Una de estas facultades, ya lo sabemos, era la memoria.

Estas preconcepciones no eran cosa menor, y algunos que osaron cuestionarlas acabaron en la hoguera. No es, por tanto, extraño que fueran compartidas por personalidades de reconocida lucidez como Descartes o Leonardo da Vinci.

Descartes nos dejó un dibujo en el que muestra muy buen conocimiento de la función de los nervios para la época: la información del mundo entraría por los ojos y dirigiría la acción del movimiento de los dedos. Todo ello, no pasando por el cerebro, sino por una minúscula porción del mismo, la glándula epifisaria o pineal. Para Descartes, la masa cerebral era una especie de radiador para la refrigeración de la sangre.

Estos ejemplos simplemente ponen de manifiesto que hasta el siglo XVI primó la aceptación ciega de las descripciones clásicas, así como el concepto de la superioridad del hombre sobre otras especies basada en disponer de funciones del alma en directa conexión con los dioses. No era viable buscar una base material

de esas funciones; el puro planteamiento de tal posibilidad era herético. La revolución en Occidente se produjo en esos años y jugó un papel clave el anatómico Andrés Vesalio, empeñado en contrastar mediante la disección de cadáveres la realidad de las enseñanzas tradicionales. Esta corriente cristalizó años más tarde en la Ilustración, que se resume en la frase kantiana: *Sapere Aude!* (¡Ayúdate a ti mismo!). Se separó la información supuestamente proveniente de los dioses por la que el hombre pudiera obtener analizando la realidad.

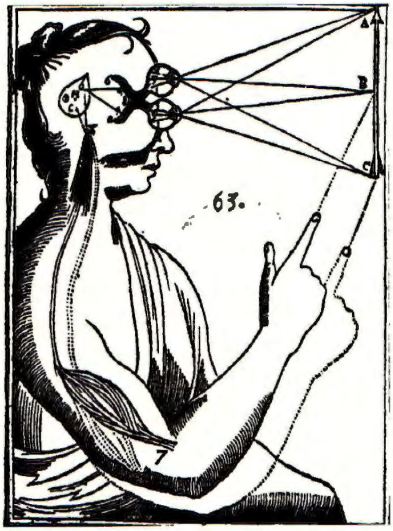
En esta corriente fue clave la aportación de Franz Joseph Gall, fundador de la *frenología* que introdujo la noción de *localización cerebral* defendiendo que las funciones mentales residen en áreas específicas del cerebro, determinando el comportamiento. Esta perspectiva puede considerarse contemporánea, no tanto algunas de sus especulativas conclusiones; por ejemplo, que a consecuencia del desarrollo de estas funciones se determinarían las características del cráneo, por lo cual estimó de interés estudiar sujetos con los ojos saltones que indicarían un desarrollo cerebral mayor.

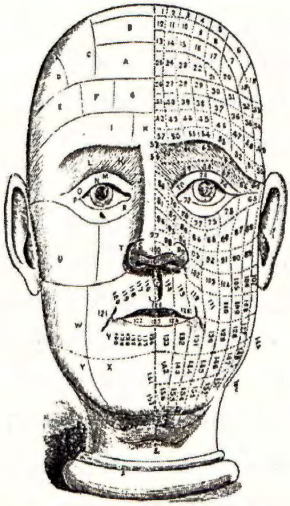
Casi un siglo después, el francés Paul Broca desarrolló la *teoría localizacionista*, que postulaba que cada función cerebral estaba asentada en una región, y dejó para la posteridad la identificación del «área de Broca» como la responsable del lenguaje a partir del cotejo de la sintomatología de un paciente (*afasia motora*) con su autopsia. En la consolidación de estas ideas fueron claves las aportaciones de los coetáneos de Broca, Gustav Fritsch y Eduard Hitzig, que introdujeron la noción de *centro nervioso* a partir de experimentos pioneros, en los que estimulando eléctricamente la corteza motora de los perros eran capaces de producir movimientos. Como médico del ejército prusiano, Hitzig había realizado observaciones previas en soldados con pérdida de hueso craneal en la batalla, lo que le permitió apuntar en la dirección que, con posterioridad, pudo comprobar experimentalmente.

La concepción animista de las facultades mentales fue un obstáculo para la ciencia, pero no el único. Incluso el reconocimiento del cerebro como el sustrato de las funciones superiores no dejaba expedito el camino, porque por un tiempo siguieron prevaleciendo perspectivas de inspiración teológica. Según esta visión, Dios había creado cada especie como un compartimento estanco y, como reza la Biblia, al ser humano a su imagen y semejanza. Por tanto, cualquier experimentación animal tendría poco sentido para entender al ser humano. Obviamente, la experimentación con humanos estaría sujeta a severas limitaciones. Es en este sentido en el que hay que entender dos aportaciones clave: la de Charles Darwin y la de Ivan Pavlov.

Darwin entendió que las especies no eran compartimentos estancos, sino que la evolución trazaba caminos entre las mismas, siendo el cambio la respuesta a la necesidad de adaptarse a entornos hostiles. La aceptación del evolucionismo significó abrir la opción de la experimentación animal, en la medida en que se podría esperar que entre especies hubiera funciones conservadas, cuyo estudio pudiera servir de modelo sin recurrir a la experimentación con personas.

En el terreno que nos interesa, la memoria, el siguiente paso clave lo dio Pavlov, en cuya contribución profundizaremos en el capítulo siguiente. Pavlov mantenía a perros con tubos (cánulas) en los conductos que llevaban las secreciones digestivas, entre ellas las de las glándulas salivales. De esta forma pudo observar cómo la presencia de comida inducía la producción de saliva en sus animales. Pero, sagazmente, también observó que se producía secreción salival cuando se acercaba a la jaula con la misma bata que cuando llevaba comida. De modo que los perros habían aprendido que la bata era un indicador de que se les iba a proporcionar comida, y salivaban igualmente. Más tarde operativizó la observación haciendo sonar una campana antes de proveer la comida y comprobando que los perros acababan salivando al oír la campana. Sin pretender profundizar, sí es necesario hacer referencia a un punto clave: el





— Tres aproximaciones al funcionamiento cerebral en relación con el aprendizaje y la memoria. Arriba a la izquierda, ilustración clásica de Descartes del circuito sensorimotor que se cierra en la glándula pineal. A su derecha, dibujo localizacionista con distribución de funciones cerebrales. Abajo, Pavlov, que abrió las puertas al aprendizaje asociativo, junto a sus colaboradores.

aprendizaje asociativo implica que un sujeto aprende que tras un estímulo (sonido de la campana) hay una probabilidad alta de que se vaya a producir un resultado (comida), y los asocia. Esta alta probabilidad de que se produzca esta secuencia es a lo que hace referencia el concepto de *contingencia*, y significa que el sujeto aprende a establecer una relación entre una causa y un efecto. Por consiguiente, el descubrimiento de Pavlov tiene varias dimensiones, todas de extraordinario alcance. Sin duda el descubrimiento de Pavlov valida la experimentación animal como base de conocimiento humano con la aceptación del evolucionismo, constituyendo también un punto esencial que permitirá desarrollar la doctrina del *conexionismo*, la cual propone que el comportamiento resulta de la actividad de neuronas interconectadas. Pero no menos importante y que ya hemos comentado: hasta ese momento se entiende que la memoria sirve para recordar el pasado, pero a partir del descubrimiento pavloviano se comprende que la memoria sirve también para construir relaciones causa-efecto en relación con efectos probables pero todavía no acontecidos. Por tanto, la memoria se proyecta hacia el futuro, tiene carácter predictivo.

En principio, el abordaje de la memoria se realizó con la idea de que no era necesario comprender los resortes íntimos del cerebro, que era considerado una caja negra. El conexionismo reorientó la perspectiva, gracias a las aportaciones fundamentales de dos psicólogos, Karl Lashley y Donald Hebb, a partir de los avances de Santiago Ramón y Cajal en el conocimiento del tejido cerebral, que describió como constituido por células al igual que el resto de tejidos del cuerpo. Cajal consiguió observar detalles que clarificaron cómo el tejido neuronal no era una red continua sino que estaba constituido por neuronas, células especializadas en la conducción de impulsos que se caracterizan por poseer un árbol asimétrico de prolongaciones que, frecuentemente, alcanza gran complejidad. Esta asimetría es clave porque significa que las neuronas están polarizadas. Parte de su árbol, las dendritas, reciben los impulsos de otras neuronas,

mientras que otra parte, el axón, envía esos impulsos a las siguientes (fig. 1). Esta polarización permitió a Cajal intuir la direccionalidad de la propagación de los impulsos. Durante años constituyó un enigma cómo los impulsos pasan de unas neuronas a otras hasta que se sustanció al descubrirse que unas moléculas, los neurotransmisores, eran sintetizados en las neuronas para ser liberados al final de las prolongaciones axónicas, las sinapsis. Los neurotransmisores acti-

Fig. 1

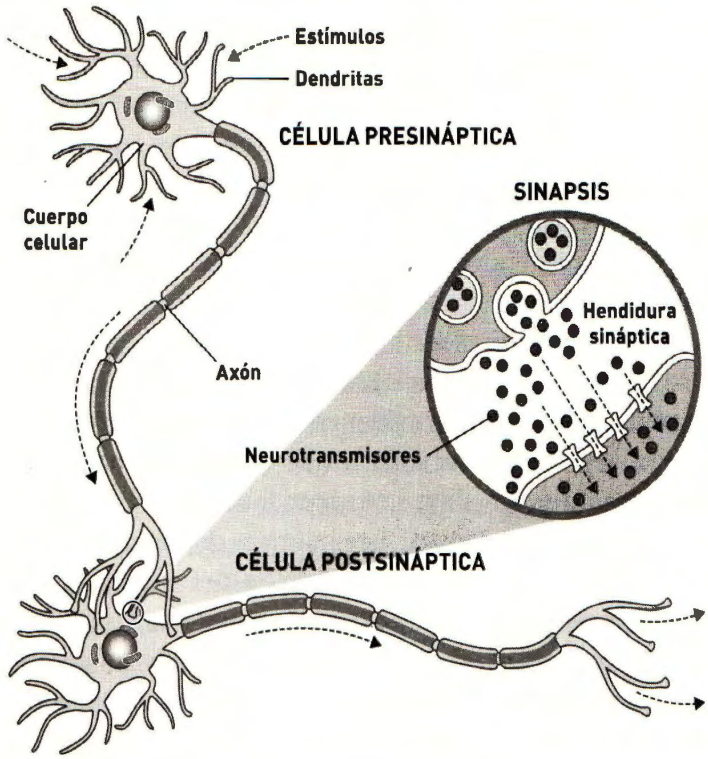


Imagen de dos neuronas interconectadas. Ambas exhiben la polarización descrita por Cajal: un árbol dendrítico que recibe impulsos (estímulos) y los conduce a la neurona siguiente.

van a las neuronas postsinápticas induciéndolas, asimismo, a propagar el impulso.

Por un lado, Lashley propuso que un conjunto de neuronas conectadas constituirían el *engrama* de la unidad neural, capaz de sustentar la memoria. Aunque al final de su carrera tuvo que rendirse a la evidencia de no haberlo encontrado, el concepto subsiste y continúa siendo objeto activo de investigación. Por otro lado, Hebb, propuso, de forma especulativa, la regla que lleva su nombre, *regla de Hebb*, que predice las propiedades que debería reunir un engrama de memoria: «Cuando un axón de una neurona X libera neurotransmisor a una neurona Y mientras esta neurona Y está activada, tiene lugar algún cambio en la sinapsis entre X e Y, que permite que la futura acción de X sea más efectiva que antes». Hay que hacer notar el fundamento asociativo de la regla de Hebb, pues requiere que la acción de X (condición 1) se produzca cuando Y está activada (condición 2).

La regla de Hebb incorporaba unos elementos que se podían asimilar a los componentes de un circuito neuronal. De esta manera, los investigadores recibían una idea sobre lo que había que buscar. Además, esta propuesta sintonizaba muy bien con la teoría general de la información del ingeniero estadounidense, Claude Shannon, según la cual el soporte que se utiliza para transportar la información es de relevancia secundaria, ya que lo importante es la propia información. Este punto es destacable por varias razones: introdujo la conceptualización del cerebro como un procesador de información; permitió aproximar las posiciones de científicos procedentes de distintas disciplinas que asumían en mayor o menor grado la validez de la teoría de Shannon (por ejemplo, psicólogos, neurocientíficos, informáticos, etc.); igual que el cerebro en su conjunto podía ser concebido como un procesador de información, sus elementos podían ser los procesadores individuales, en los que buscar los componentes de la regla de Hebb.

Por tanto se generó una fuerte convicción de que los cambios conductuales asociados a la memoria deberían conllevar cambios en las neuronas subyacentes. Pero ¿qué significado podrían tener esos hipotéticos cambios? Los investigadores profundizaban en el conocimiento de la memoria macroscópica, es decir, de la conducta observable. Así concluyeron con la explicación de la *teoría del conexionismo* de Ivan Pavlov y Edward Lee Thorndike —psicólogo estadounidense, pionero de la psicología del aprendizaje—, según la cual el sistema nervioso estaba formado por una red, como la circuitería de nuestro cuerpo, con conexiones entre elementos que se reforzarían cuando se aprendiera una conducta o que, al contrario, se debilitarían cuando una conducta se olvidara. Pero ¿cómo se conducía una señal entre neuronas y cómo se comunicaban para que esa señal pasara de una a la siguiente? ¿Sería el cerebro distinto después del aprendizaje? No es posible entender los procesos de memoria sin detenerse brevemente en la comprensión de dos descubrimientos clave del funcionamiento neuronal: la excitabilidad y la sinapsis.

CÓMO FUNCIONAN LAS NEURONAS

Hasta que se avanzó en los conceptos de excitabilidad y sinapsis, las ideas sobre la relación entre las neuronas fueron especulativas. Se hablaba de irritación neuronal y de corrientes nerviosas que fluían como si las neuronas fueran materiales conductores por los que la electricidad discurría sin interrupción, como si se tratara de cables eléctricos unidos en una gran red. Una vez comprendida la naturaleza eléctrica del impulso nervioso, aún quedaba mucho por descubrir. Entre otros aspectos, la idea de las conexiones neuronales como una gran red eléctrica continua dificultaba comprender cómo era posible regular y controlar el tráfico del impulso nervioso. Con el tiempo, los nuevos hallazgos

fueron explicando cómo podía ejercerse este fino control. Varias sorpresas aguardaban a los investigadores. Entre ellas, que el sistema nervioso no solo funcionaba por corrientes eléctricas, sino que existía otro componente químico, y que la red de las neuronas no era algo continuo como se había imaginado en un primer momento.

Sinapsis y comunicación entre neuronas

La teoría conexionista era muy consistente con los descubrimientos del fisiólogo italiano Luigi Galvani sobre el papel que la electricidad jugaría en nuestro cuerpo. Galvani estimuló eléctricamente los nervios de la pata de una rana que, como consecuencia, se contraía. Así que la energía eléctrica parecía ser el vehículo de las señales. Los resultados de su compatriota Camillo Golgi confirmaban esta visión y dieron lugar a la *teoría reticularista*, basada en estudios microscópicos, que defendía que el sistema nervioso era una red que conectaba todas sus partes (sentidos, cerebro, músculos) permitiendo un comportamiento coherente. Conexionismo y reticularismo constituían una base explicativa consolidada ampliamente aceptada, pero con fisuras, porque algo había que no permitía avanzar y que mantenía la maquinaria subyacente como una caja negra. Y ese algo era que el reticularismo no era cierto, como demostró Santiago Ramón y Cajal al descubrir que el sistema nervioso no era una red continua, sino que estaba formado por células, como el resto de los sistemas corporales. Por lo tanto, las neuronas eran contiguas unas con otras, no continuas. La continuidad de la red se rompía en cada neurona interponiéndose un espacio con la siguiente. Pero Cajal se anticipó también en otro aspecto: en 1894 propuso una teoría, absolutamente vigente hoy, para el almacenamiento de la memoria: la memoria se almacenaría en el crecimiento de nuevas conexiones neuronales.

> SANTIAGO RAMÓN Y CAJAL Y LA CONTIGÜIDAD DEL TEJIDO NEURONAL

— Santiago Ramón y Cajal en 1906, año en que recibió el premio Nobel de Medicina.

Es indudable que Santiago Ramón y Cajal es uno de los más grandes científicos de su tiempo; sus trabajos sentaron las bases de la neurociencia y con sus múltiples aportaciones al estudio de las células nerviosas abrió un abanico de posibilidades a la disciplina. Dedicó muchísimos esfuerzos a la observación histológica, que perfeccionó con las técnicas pioneras de tinción con cromato de plata que había iniciado Golgi (con quien compartió premio Nobel, en 1906) aplicándolas a tejidos embrionarios que permitían un mejor estudio. Más que solo un científico, puede considerarse el protagonista central de una revolución en la comprensión del cerebro al enunciar la teoría neuronal, que contravenía el conocimiento precedente, esclareciendo que entre neuronas no había «continuidad», sino «contigüidad». Por tanto, las neuronas eran células como las del resto del organismo pero especializadas estructural y funcionalmente en la propagación de impulsos. La polarización dinámica y el recorrido del impulso nervioso son también otras de sus grandes aportaciones, todas ellas formuladas en un estudio fundamental: *El sistema nervioso del hombre y los vertebrados*. Entre sus contemporáneos recibió un gran reconocimiento cuando su obra empezó a ser traducida a idiomas como el francés o el alemán, que por entonces eran los más utilizados por la comunidad científica. Por el impacto de sus trabajos, y a pesar del tiempo transcurrido, continúa siendo uno de los científicos más citados del mundo.

Del lado de la biología se produjeron las aportaciones cruciales de Otto Löewi, Henry Hallett Dale y Charles Scott Sherrington, que demostraron que la región de contigüidad entre neuronas demostrada por Cajal, la *sinapsis*, era un microórgano compartido y especializado en la función de comunicar unas con otras, siendo los mensajeros moléculas químicas, neurotransmisores que pasan desde una neurona hasta la siguiente.

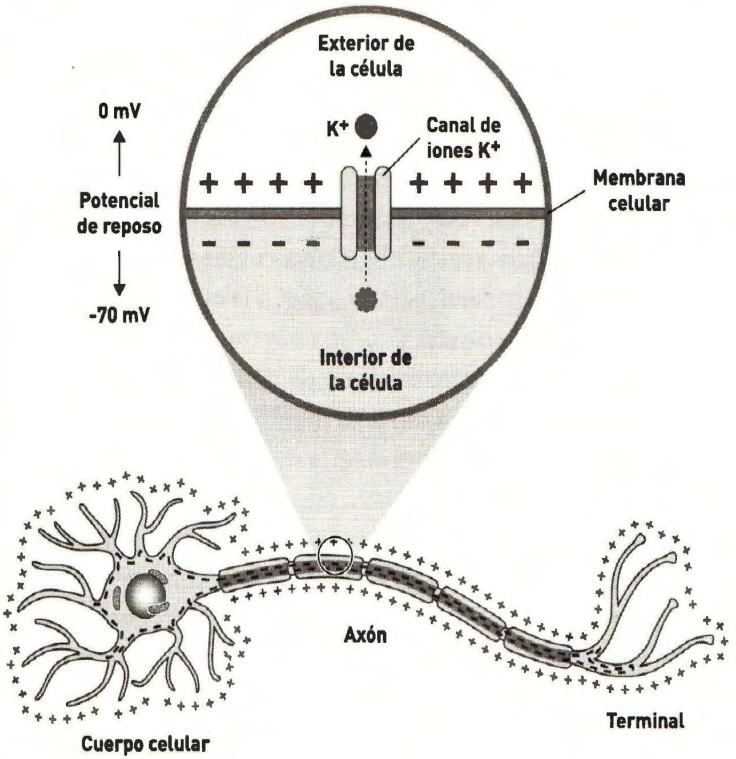
Pero entonces, si la transmisión de señales entre neuronas es de naturaleza química, ¿le queda algún papel a la electricidad?

Electricidad y excitabilidad neuronal

La membrana celular separa el interior del exterior, dotando a las células de individualidad. Las células disponen de mecanismos para conservar en rangos adecuados las variables fisiológicas intracelulares. Algunas de estas variables tienen notables diferencias con las extracelulares, siendo de especial interés en el caso de las neuronas la asimetría intra-extracelular de los iones cargados eléctricamente. Esta asimetría genera una carga diferente a ambos lados de la membrana, determinando una electronegatividad del interior celular con respecto al exterior; en definitiva, una diferencia de potencial (*potencial de membrana*) como la que se encuentra entre los bornes de una pila, y con igual capacidad de generar un trabajo (fig. 2).

En las neuronas el trabajo es precisamente la *excitabilidad*: la capacidad de las neuronas para responder a un estímulo eléctrico con una respuesta de la misma naturaleza. Esta respuesta requiere intercambios puntuales entre los medios intra y extracelular de los iones (portadores de carga eléctrica) que pasan a través de poros de la membrana. Estos poros o canales se abren y cierran en respuesta a los estímulos que permiten que los iones atraviesen la membrana, modificando el potencial de la membrana porque arrastran su carga eléctrica. En los axones (las proyecciones de las neuronas que se diri-

Fig. 2



Como puede observarse en la figura, la clave de la capacidad de las neuronas para propagar impulsos nerviosos radica en que están naturalmente constituidas como una batería eléctrica con dos polos entre los que hay una diferencia de potencial.

gen a otras) se produce un cambio de potencial especializado, el *potencial de acción*, que se propaga a lo largo de los mismos. El axón es la herramienta de conducción de las neuronas, pudiendo extenderse a lo largo de metros hasta llegar al terminal de la neurona, la sinapsis.

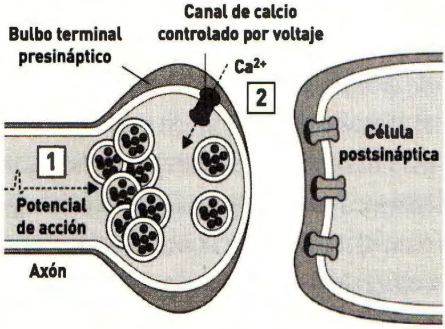
En la sinapsis (presinapsis, en tanto se trata de una neurona que lleva la señal) se producen cambios eléctricos similares: un flujo de

iones a través de canales que da lugar a un cambio en el potencial, siendo clave la entrada del ion calcio (Ca^{2+}) que actúa como disparador de los procesos de liberación de los neurotransmisores. La neurona siguiente (postsináptica) dispone de receptores que activan la apertura y cierre de canales iónicos, que al igual que en el caso anterior producirán cambios de potencial. Si esos cambios son excitadores y alcanzan un nivel mínimo (*umbral de disparo*), se producirá un potencial de acción de iguales características que el de la neurona anterior; es decir, se propagará a la siguiente. Por tanto, se produce una cadena de una neurona a la otra, en la que alternan procesos eléctricos y químicos para que cualquier señal se propague desde su neurona de origen a su neurona de destino, pasando en la mayoría de los casos por una serie de neuronas intermedias.

Los potenciales sinápticos tienen propiedades de sumo interés. Mayores cantidades de neurotransmisores liberados producen mayores potenciales sinápticos, que pueden ser positivos (excitadores de la neurona postsináptica) o negativos (inhibidores). La suma de los potenciales positivos/excitatorios acercará a la neurona a su umbral de disparo, propagando el potencial de acción, mientras que los potenciales sinápticos negativos/inhibidores contribuirán a que la neurona se mantenga en silencio. Por ejemplo, en una neurona de la médula espinal que controla el movimiento de una fibra muscular de un dedo del pie, cuando se alcanza el umbral de disparo se propagará una señal eléctrica a lo largo de la neurona, de más de un metro de longitud, para finalmente llegar hasta el dedo y contraerlo. Se acepta que este tipo de mecánica (fig. 3) funciona para todas las neuronas del organismo, incluidas las que puedan ser responsables de las funciones superiores.

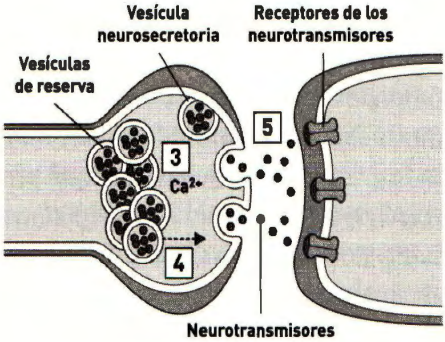
Por tanto, cada neurona actúa como una unidad de integración-decisión: recibe contactos sinápticos capaces de modificar su potencial eléctrico, y solo si se alcanza el umbral de disparo se generará una señal propagada a la siguiente neurona en la cadena. La neurona integra todas sus entradas en cada momento y como

Fig. 3



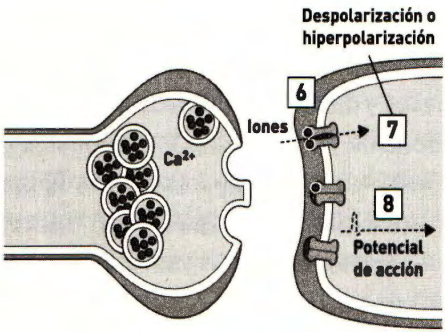
Activación del potencial de acción

El potencial de reposo entre el interior y el exterior celular se altera cada vez que llega un impulso y se desencadena el potencial de acción (1) que se propaga a lo largo del axón. Al llegar este a la terminal presináptica fuerza la apertura de canales iónicos de calcio (2) que activan la liberación del neurotransmisor.



La liberación del neurotransmisor

La activación de los procesos de síntesis y liberación (3, 4) del neurotransmisor conduce finalmente a su liberación efectiva en el espacio sináptico (5), alcanzando a las porciones postsinápticas (dendríticas) de las neuronas que reciben el impulso.



La recepción del impulso

La neurona postsináptica dispone de receptores (6) que responden a los neurotransmisores. Esta respuesta significa cambios en su estado eléctrico, en su propia condición de pila o batería eléctrica, tal que, de nuevo, si se alcanza un determinado nivel de pérdida de la polaridad (7) se disparará otra vez el potencial de acción (8) que se propagará hasta la siguiente neurona.

Mecanismo de comunicación entre dos neuronas para posibilitar la propagación de un impulso nervioso.

resultado de ellas se tomará la decisión de que la señal pase a la siguiente neurona o se extinga en la primera.

> Nuestros cerebros parecen estar organizados para hacer comparaciones aleatorias de los contenidos de nuestras memorias.
>
> JAMES WHYTE BLACK

Si mediante un ejercicio formidable de imaginación nos viéramos reducidos al tamaño de una célula que vaga entre las neuronas de un cerebro, y representáramos cada interacción sináptica (potencial sináptico) como una señal de color rojo y cada propagación activa (potencial de acción) como una señal verde, veríamos que a nuestro alrededor las sinapsis se iluminan de rojo con distinta intensidad varias veces por segundo, en cada ocasión durante varios milisegundos. De vez en cuando, pero casi siempre dentro de esa escala temporal, veríamos a algunas sinapsis alcanzando un rojo intenso y lanzando un destello verde y fugaz hacia quién sabe qué parte remota o próxima del propio cerebro o del resto del cuerpo (potencial de acción). El conjunto formaría una especie de caótico castillo de fuegos artificiales que poblaría nuestro cielo de distintas tonalidades de rojo y de mensajes verdes que se pierden en la distancia.

Si la experiencia es capaz de dejarnos su impronta en forma de memoria, es porque debe producir algún cambio en nuestras neuronas, como adelantaron Cajal y Hebb. Volviendo a la analogía anterior, si las neuronas integran entradas y deciden si envían o no una señal, tal vez puedan cambiar su decisión como resultado del aprendizaje. Reduzcamos de nuevo nuestro tamaño al de las células y fijemos nuestra atención en una neurona que está recibiendo un contacto sináptico que se ilumina de un rojo tenue repetitivamente, cada vez que le llega una señal. La neurona no lanza el rayo verde porque la intensidad del rojo no alcanza aún el umbral de disparo. De pronto, algo sucede: ese contacto recibe varias entradas muy seguidas; tal vez la persona a cuyo cerebro pertenece la neurona haya aprendido algo importante. Desde ese momento, el contacto se ilumina con un

rojo deslumbrante y la neurona dispara una señal verde que se aleja en la distancia.

Como resumen, podemos decir que el conjunto de procesos que el cerebro ejecuta consiste en el tráfico de señales que saltan de una neurona a otra, con la particularidad de que no se trata de un tráfico continuo sino discontinuo, y cuyas interrupciones constituyen las sinapsis. En muchas neuronas estas interrupciones son modificables por el aprendizaje. Como una señal solo se propagará de una neurona a otra cuando se alcance un valor suficiente, la generación de señales propagadas puede ir cambiando dinámicamente (en la escala de los milisegundos) por la interacción del sujeto con el mundo, su experiencia. Esta dinámica puede parecer compleja por la escala temporal. Es difícil imaginar conscientemente procesos que se mueven en la escala de los milisegundos. Pero hay que añadir una dificultad adicional que deriva de la propiedad característica de las neuronas, que es su conectividad. Se trata de células dotadas de ricas arborizaciones que frecuentemente se proyectan desde los órganos de los sentidos, se extienden por distintas regiones cerebrales o son proyectadas desde el cerebro a los músculos ordenando los movimientos, que es lo que finalmente observamos. En esos recorridos algunas establecen miles de contactos sinápticos. Si se tiene en cuenta que en nuestro cerebro hay del orden de cien mil millones de neuronas (10^{11}), puede concluirse que el número de interacciones sinápticas es enorme; se considera que está en el orden de magnitud de los billones.

En este punto hay que hacer una pregunta clave: ¿cuál es la frontera entre el procesamiento cerebral normal y la memoria? La respuesta es que no existe. La información que se almacena en los engramas de memoria procede de la experiencia, de los órganos sensoriales, y esa experiencia es continua desde que se activa la funcionalidad de nuestros sistemas nerviosos en la vida fetal. Y continuamente se produce la asociación de nuevas entradas sensoriales con las preexistentes y la comparación con las memorias almacenadas. Si vemos una flor y decimos «flor» es porque tenemos una imagen en la

memoria asociada con esa palabra y un engrama motor aprendido que nos permite utilizar la voz para decir «flor». La memoria no se ubica, como una extensión, encima de una hipotética función básica cerebral, sino que es un estado del funcionamiento cerebral. Si tuviéramos que clasificar nuestra conducta no lo haríamos verticalmente en función básica y función aprendida, sino horizontalmente en conductas reflejas innatas y conductas aprendidas, todas igualmente fundamentadas en el procesamiento neuronal que hemos descrito y con la particularidad de que las conductas reflejas innatas, programadas genéticamente (como el reflejo de succión de un bebé, el cierre del párpado ante un cuerpo extraño o la salivación en presencia de comida) pueden condicionarse en el sentido pavloviano, dando lugar también a respuestas aprendidas.

PATRONES DE ACTIVIDAD Y REPRESENTACIONES CEREBRALES

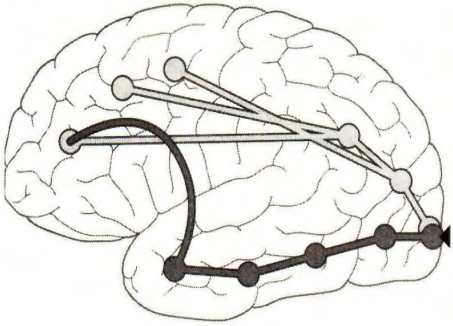
En la metáfora que manejábamos del minúsculo observador que observa destellos desde dentro del cerebro, una neurona cambiaba su disparo al modificarse su excitabilidad con el aprendizaje. Este caso explica bien mecanismos simples de puente entre la actividad neuronal y la conducta. Por ejemplo, una neurona que controla una fibra muscular establece una unión de tipo sináptico con ella. La neurona libera más o menos neurotransmisor e induce potenciales sinápticos en la fibra muscular que dependerán en su tamaño y forma de la cantidad y de la dinámica temporal de la liberación de neurotransmisor. El resultado será una contracción muscular más o menos intensa y más o menos duradera.

Este es el funcionamiento al nivel de la neurona, pero es más complicado cuando se involucran elementos complejos para representar la realidad en el cerebro. Además, dado que diferentes áreas cerebrales parecen estar especializadas en el procesamiento

de propiedades específicas, puede decirse que un objeto dado podrá determinar la activación de múltiples neuronas. Por ejemplo, si tratamos de reconocer una flor, tendremos que procesar sus colores, su forma, su tacto, su olor. Estos elementos podrán interaccionar con los recuerdos sobre la flor que tengamos previamente almacenados. Por tanto, volviendo a la analogía del apartado anterior, como minúsculos observadores desde dentro del cerebro, al mirar la flor veríamos un conjunto de activaciones rojas y verdes formando un patrón tridimensional en distintos puntos del cerebro. Esa trama de activaciones, que estamos imaginando de colores rojo y verde, recibe el nombre de *patrón de activación*, equivalente a un engrama funcional como el que propuso Lashley. El patrón predominaría inicialmente en las regiones cerebrales que se conocen como *sensoriales primarias*, que son las que reciben los estímulos del exterior, y luego se activarían otras zonas, como aquellas en las que se almacena la información nueva y/o relevante. A la vez, el patrón interaccionaría con las regiones cerebrales relacionadas con la toma de decisiones y el diseño y ejecución de movimientos, que son la antesala del envío de mensajes de activación a nuestro aparato esqueleto-motor para que se produzcan acciones, así como con las regiones que almacenan recuerdos previos (fig. 4).

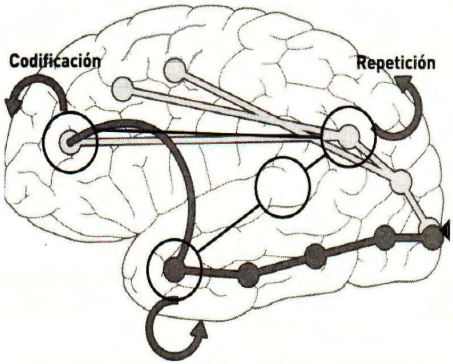
Debemos extraer dos conclusiones de muy alta relevancia. En primer lugar, la dificultad de investigar el cerebro deriva de esta complejidad que traduce el mundo y la experiencia, sensorialmente multimodales, en patrones de activación distribuidos. En segundo lugar, aunque tengamos la impresión de que nuestro cerebro contiene imágenes del mundo, lo que realmente contiene son patrones eléctricos de activación. Para nuestro cerebro no hay color, ni dolor, ni pasión, ni memoria, ni pensamiento, ni ninguna otra característica que nombramos conscientemente. Lo único que hay en nuestro cerebro son patrones eléctricos de actividad a los que se traduce nuestra experiencia sensorial, en los que se plasman las memorias y que se expresan en nuestra

Fig. 4



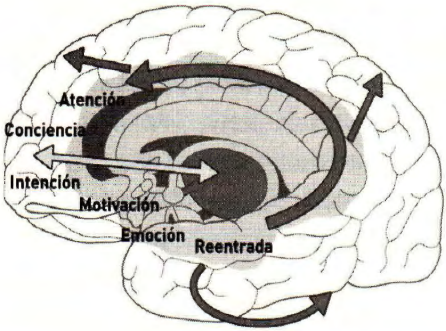
Procesamiento perceptivo

La información visual alcanza la corteza primaria occipital donde se produce el primer análisis de las imágenes. Desde ahí se proyecta a la corteza visual secundaria y a áreas asociativas donde se asocia con la información procedente de otras modalidades sensoriales para permitir constituir recuerdos.



La participación de la corteza prefrontal

La constitución de la memoria alcanza la corteza prefrontal, especializada en la planificación, ordenación de estrategias y conductas sociales, dando lugar a representaciones distribuidas en el cerebro que implican desde los componentes verbalizables (declarativos) al contexto sociocultural.



El sistema límbico y el componente emocional

El sistema límbico contribuye incorporando el componente emocional, particularmente centrado en la amígdala y la conexión con el sistema autonómico (hipotálamo) que dota a las memorias de correlato vegetativo.

Resumen gráfico de los procesos cerebrales que estarían implicados en un acto de memoria.

conducta. Los patrones de activación son *representaciones* de los distintos ámbitos del funcionamiento cerebral. Cuando vemos un objeto, se produce un patrón de activación/representación en nuestra corteza sensorial. Si tal objeto lo habíamos visto previamente, seremos capaces de nombrarlo porque el patrón procedente de la visión se comparará con los patrones almacenados en la memoria. O cuando realizamos un movimiento, se activa un patrón en las distintas regiones cerebrales responsables. Si estamos aprendiendo a montar en bicicleta, al principio vamos dando órdenes para controlar la acción y el equilibrio, es decir, producimos patrones de activación voluntarios que se comparan con la ejecución de los movimientos. Cuando ya hemos aprendido a montar, la ejecución es automática y el patrón de activación se hace inconscientemente.

Imaginemos una matriz que simbolizase una serie de entrecruzamientos neuronales. Cada cruce equivadría a una interacción sináptica. Un conjunto de esas interacciones sinápticas (de amplitudes y signos dados) podría codificar un evento de la realidad, desde una letra a un objeto. Podría ser suficiente con que cambiara la amplitud o el signo de una única interacción para que esa matriz codificara algo completamente diferente. Ese mismo conjunto de interacciones podría cambiar como consecuencia de la experiencia, como se indica en uno de los entrecruzamientos (sinapsis), donde el potencial sináptico nativo ha sido reemplazado por otro de mayor tamaño. Naturalmente, cualquier variación en la realidad se dará en un espacio tridimensional y con geometrías tan irregulares como determinan las dimensiones reales de las neuronas. En una visión seguramente más próxima a la realidad, podemos considerar que las interacciones sinápticas de las neuronas constituyen conjuntos de redes dinámicas representando eventos, de modo que cada matriz puede solaparse con otras. Esto implica que una misma sinapsis puede participar en la representación de muchos eventos en la medida en que forme parte de distintas matrices de

interacciones sinápticas. El gran número de interacciones sinápticas (hasta unas 5000 por neurona) supone una cantidad enorme de posibilidades para el almacenamiento, dándonos una idea de la complejidad del problema.

EL DESAFÍO DE SIMULAR LA MEMORIA

En los párrafos precedentes hemos descendido desde el comportamiento observable macroscópicamente a los elementos celulares y subcelulares que lo soportan, asumiendo la hipótesis de que la memoria es una función del cerebro que debe desarrollarse en sus elementos constituyentes, las neuronas y sus interconexiones. La enorme complejidad del sistema da idea de la dificultad de llegar a conocerlo en profundidad. Pero en este largo viaje científico hay una etapa que ya ha comenzado a cubrirse, y es la de recorrer también el camino en el sentido opuesto; es decir, simular la memoria en soportes artificiales a partir del conocimiento biológico adquirido. Es un problema de ingeniería inversa, como cuando se desmonta un dispositivo en sus piezas con el propósito de copiarlas y reconstruir un sistema que funcione sin disponer de un plano ni instrucciones de montaje. El papel del investigador es el del ingeniero inverso: aísla y caracteriza los componentes de su objeto de estudio con la expectativa de ser capaz de entender cómo se ponen junto al resto para reconstruir la realidad. Si todo funciona dispondrá de una explicación mecanicista de la realidad e incluso podrá dar un salto adelante, podrá reponer componentes averiados e incluso mejorar los preexistentes con nuevos materiales, tecnologías, etc. Y del mismo modo que el conocimiento acumulado ayuda a practicar esta ingeniería inversa para simular el cerebro, a su vez la construcción de estos modelos artificiales también contribuye a comprender el funcionamiento del sistema biológico al que representan.

Un desafío a resolver de cara a la simulación tecnológica de la memoria es el llamado *problema de la unión* (*binding problem* en inglés, denominación más usada que la castellana). Aunque el concepto al que alude el *binding problem* hunde sus raíces en la historia, su formulación actual procede de Frank Rosenblatt, uno de los pioneros de la inteligencia artificial y constructor del *perceptrón*, un dispositivo electrónico diseñado siguiendo principios biológicos y que tenía capacidad de aprender.

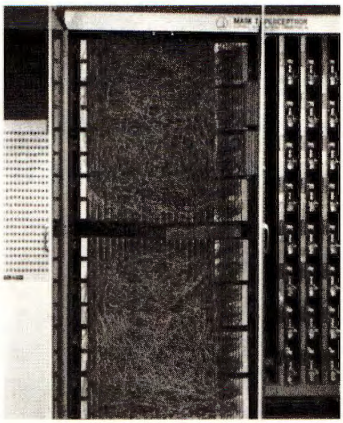
Rosenblatt expresó el problema como la situación que ha de darse para que una característica visual, como la forma de un objeto, se asocie correctamente con otra, como su color o su localización, constituyendo una representación unificada. En nuestra experiencia cotidiana esto nos parece fácil, pero ya hemos visto que el cerebro funciona como un procesador paralelo distribuido en el que los distintos elementos de la experiencia proceden de vías sensoriales segregadas; unas veces para dirigir los impulsos a respuestas inmediatas, otras para almacenarse brevemente, y otras para constituir recuerdos que durarán toda la vida. Decir que las experiencias proceden de vías sensoriales segregadas quiere decir que los órganos de los sentidos captan las distintas características de un objeto de forma separada; en el ejemplo de la flor, su forma, sus colores, su olor, su textura. Estas características viajan por nervios distintos hasta el cerebro mediante impulsos nerviosos (potenciales de acción) que viajan a distintas velocidades, de modo que no hay razón para considerar que las distintas características alcanzan el cerebro al mismo tiempo. En el cerebro cada característica se analiza en zonas separadas, en unas el color, en otras la forma; y sin embargo nuestra percepción es única, una flor. Esa imagen la podremos evocar cuando se haya quedado en la memoria y la podremos comparar con otras flores. Pero en modo alguno puede esperarse que esa imagen tenga una representación realista en nuestro cerebro, y ni siquiera puede prejuzgarse que sus componentes estén próximos en el mismo. Además, el *binding problem* tiene vertientes

cognitivas de gran alcance, como relacionar una percepción con un concepto (sería, por ejemplo, el caso de ligar la visión de una manzana al conocimiento semántico asociado: es comestible, tiene un sabor determinado, se usa para hacer pasteles, tiene que ver con una marca conocida de ordenadores, se da ese nombre a una gran ciudad), identificar modalidades sensoriales cruzadas (por ejemplo, imágenes de instrumentos con su sonido), o reconstruir memorias (vincular información codificada previamente para formar representaciones estructuradas y unificadas).

Tenemos distintas líneas explicativas del fenómeno del *binding*, siendo tal vez la más sugestiva y mejor fundamentada la de la *sincronización de poblaciones neuronales*. Veíamos en el apartado anterior que las neuronas se activan eléctricamente cuando procesan información, y que esta activación significa la generación de potenciales sinápticos y potenciales de acción, y que puede considerarse que grupos de estas neuronas, redes neuronales, dan lugar a representaciones. Se dice que cuando una neurona se activa dispara un potencial de acción. Pues bien, los grupos o matrices de neuronas a los que aludíamos en el apartado anterior no tienen por qué estar anatómicamente próximas, sino que las matrices constituidas por neuronas conectadas disparan de forma síncrona (a la vez) o de forma correlacionada aunque estén alejadas unas de otras. Asimismo, puede darse el caso de que distintas matrices neuronales estén conectadas entre sí, correlacionadas por su actividad al disparar. Se considera que la hipótesis de la sincronía neuronal constituye un código versátil para la definición de relaciones. No obstante, es preciso especificar que comprender el *binding problem* constituye uno de los retos de mayor alcance en el estudio de la memoria porque su resolución debe permitir no solo comprender la interacción entre redes neuronales, sino también la conexión entre distintos niveles de funcionamiento, desde las matrices neuronales al comportamiento. Se requiere sin duda la convergencia de distintas tecnologías que abordaremos en el último capítulo, con la incorporación del registro simultáneo de

> EL PERCEPTRÓN, UN MODELO DE CEREBRO

Hoy en día los estudios de inteligencia artificial estudian los mecanismos biológicos humanos para imitarlos en soportes artificiales, pero en los orígenes de algunos de los dispositivos precursores de esta disciplina, como el perceptrón, el proceso es a la inversa: se intenta construir un aparato que reproduzca lo que pienso que debe ser el proceso biológico para comprobar si estoy en lo cierto. Tal fue el caso del psicólogo estadounidense Frank Rosenblatt cuando ideó el Mark I, el primer aparato electrónico con cierta capacidad de aprender. El perceptrón era una red neuronal con funciones de clasificador de patrones visuales consistente en tres capas de procesamiento. Una de entrada (sensorial) dotada de 400 unidades sensibles a la luz, una capa intermedia (asociativa o de integración) con 512 unidades y una capa de salida (respuesta) con 8 elementos. Con posterioridad se han desarrollado perceptrones mas complejos así como implementaciones en software, pero para Rosenblatt el perceptrón no estaba pensado primariamente para la invención de dispositivos de inteligencia artificial sino para investigar las estructuras físicas y los principios neurodinámicos que subyacen a la inteligencia natural.



— A la izquierda, Frank Rosenblatt con el sensor de imagen del Mark I, y a la derecha, una imagen del dispositivo completo.

actividad en muchas neuronas individuales, los estudios de neuroimagen y la aportación de una técnica novedosa llamada *optogenética*. Veremos que no se trata de un escenario especulativo, sino que ya ha rendido frutos en el estudio de un componente fundamental de la memoria, la *asignación de recuerdos a grupos neuronales*, que constituye una de las piezas comprendidas en el *binding problem*.

Comenzábamos este capítulo advirtiendo contra la idea simplificada de que la memoria es tan solo un almacén de recuerdos, y hemos comenzado a desvelar por qué sus múltiples vertientes le asignan un conjunto de funciones mucho más amplio. Pero igualmente importante es no cometer otra simplificación, la de hablar de «la» memoria, pues en realidad existen diferentes tipos, con funciones variadas y gobernados por muy distintos procesos cerebrales. En el siguiente capítulo vamos a desgranar qué son, para qué sirven y cómo funcionan estas diferentes variantes de la memoria.

02 ¿CÓMO RECORDAMOS?

Uno de los grandes enigmas que la ciencia intenta responder es cómo la memoria registra los sucesos como recuerdos y cómo asociamos unos recuerdos con otros. La investigación muestra el cerebro como un intrincado sistema de comunicación en el que la memoria es determinante, pues contiene la información requerida para operar distribuida en sus neuronas.

Según hemos visto, la memoria es un estado de la función cerebral que resulta del procesamiento paralelo y distribuido de las neuronas de distintas regiones cerebrales. De ella depende buena parte de la conducta observable, aquella que se manifiesta por la activación de músculos o de glándulas (como en el caso de la sudoración o el lagrimeo), pero también de otras respuestas de actividad cerebral —como cuando un sujeto está inmóvil y evoca un recuerdo o cuando está durmiendo y tiene un sueño— que no podemos observar en forma de comportamientos, aunque sí registrarlas con técnicas apropiadas como la neuroimagen.

Y es que la memoria es mucho más que un cajón en el que buscamos recuerdos, alcanzando a todos los aspectos de nuestra vida cotidiana. Imaginemos que estamos con un amigo al que amenazamos con meter el dedo en el ojo; en el primer intento reacciona cerrándolo como una respuesta refleja, de protección. En los subsiguientes ya sabe que no va en serio, aunque no entienda la broma, y deja de reaccionar. Se trata de un fenómeno conocido como *habituación*. Una modalidad de aprendizaje simple. Cuando su pa-

reja le da un número de teléfono y usted lo marca sin anotarlo, lo ha guardado en la llamada *memoria a corto plazo o de trabajo*. Si no lo memoriza lo olvidará en minutos. Si va en bicicleta usted no es consciente de la secuencia de movimientos que realiza ni de la coordinación requerida con su sentido del equilibrio. Es la consecuencia de un proceso de aprendizaje que realizó tiempo atrás y que quedó almacenado en su *memoria motora*. De hecho, probablemente, si su cerebro tuviera que dar órdenes conscientes se caería de la bicicleta. No es muy distinto del caso del karateca: si tuviera que pensar en cómo parar o devolver los golpes sería rápidamente batido por su contrincante. Cuanto más diestro, más automática su acción porque está sustentada en programas almacenados en su memoria motora. No es muy distinta la respuesta a un semáforo. La proximidad o la observación de un accidente a muchas personas les desencadena una respuesta vegetativa/emocional parecida a la que se produce en las películas de terror. Precisamente uno de los mayores méritos de Hitchcock fue desencadenar respuestas emocionales en los espectadores antes de que se produjera el apuñalamiento. Se trata de *memoria emocional* asociada a un conjunto de manifestaciones vegetativas (sudoración, piloerección [ponerse los pelos de punta], taquicardia [aumento de la frecuencia cardíaca]). No es lejana esta respuesta a la que se produce al ver a alguien que resulta antipático, aunque esta situación linda con el *condicionamiento aversivo* más evidente en otras situaciones como la de pacientes de cáncer que muestran respuestas de rechazo a ciertos alimentos porque les producen náuseas y vómitos. Los alimentos no tienen ninguna culpa, pero los tratamientos a que están sometidos tienen efectos secundarios y, cuando se consume alimentos a la vez que se recibe el tratamiento, el paciente asocia, sin querer, el alimento a las consecuencias del tratamiento. Este condicionamiento aversivo, sin embargo, a veces es buscado ex profeso como en los tratamientos contra el alcoholismo con sustancias que producen experiencias desagradables cuando se consume alcohol. La

intención es que el paciente *aprenda* que el consumo del alcohol inducirá consecuencias desagradables.

Pero pensemos en otra situación: usted se acerca a un bar familiar (o a una pastelería) y nota que su boca produce saliva. Está comportándose como el perro de Pavlov, se trata de un caso de *aprendizaje asociativo* clásico con un elemento de complejidad adicional: no suena una campana sino que está en marcha su GPS cerebral que le permite anticipar que, en breve, tendrá acceso a alimentos apetecibles.

La complejidad de estos escenarios puede extenderse indefinidamente a todos los ámbitos de nuestra vida, como cuando creemos reconocer un lugar que nunca hemos visitado, o tenemos la súbita impresión de que algo ya ha sucedido antes. Es el fenómeno conocido como *déjà vu*, que técnicamente se considera una paramnesia del reconocimiento. Nada extraño, ya que un 60 % de la población reporta haberlo experimentado al menos una vez. Pero no puede estar basado en el recuerdo, porque el hecho objetivo es que nunca hemos estado antes en ese lugar. Las explicaciones son diversas; por ejemplo, que ciertas memorias almacenadas constituyen un recuerdo con referencias convergentes con la experiencia real y presente que dan lugar a la sensación de falsa familiaridad.

Por último, mencionemos un caso en apariencia inconexo, pero que no lo es desde el punto de vista de la memoria: en las sociedades humanas no se trabaja ciertos días de la semana por herencia de la tradición religiosa. Los miembros del grupo saben que hay un precepto que así lo dispone y, aunque obviamente no se trata de un concepto innato, está fuertemente enraizado en la pertenencia al grupo. En este caso hablamos de *aprendizaje social*, de gran relevancia en una especie como la humana con conductas marcadamente comunitarias.

Sin embargo, todo lo anterior no debe llevarnos al engaño de que la memoria es un patrimonio exclusivo de los seres humanos. Pensemos en una gacela que huye antes siquiera de ver acercarse

a la leona; le basta con detectar su olor, ya que ha aprendido a asociarlo a la amenaza. Por tanto, una función principal de la memoria es predecir la probabilidad de que un determinado evento ocurra, minimizando la incertidumbre en la vida y maximizando la probabilidad de supervivencia. La memoria conecta el pasado con el futuro permitiendo establecer relaciones causa-efecto: si algo sucedió y tuvo una consecuencia dada habrá alguna probabilidad de que el mismo hecho tenga una consecuencia parecida, más o menos dependiendo del resto de variables en el ecosistema. La gacela iniciará su huida antes siquiera de ver a la leona y cualquiera hará lo mismo ante pistas que indiquen riesgo vital o la posibilidad de enfrentarse a una experiencia desagradable o potencialmente dañina.

Todas las memorias descritas resultan del procesamiento neuronal en el contexto de una arquitectura básica en la que la secuencia va desde la transducción de los cambios energéticos que se dan en el mundo exterior, que no otra cosa son los estímulos, hasta las respuestas que visualizamos desempeñadas por los órganos efectores, principalmente los músculos. Cuando bajamos al detalle observamos que los órganos de los sentidos proyectan lo que son ya señales nerviosas a través de la médula espinal, pasando por una estructura subcortical responsable de componentes importantes de procesamiento, el tálamo, a las cortezas cerebrales sensoriales primarias. Se trata de regiones corticales que reciben la información y la procesan estando especializadas según las distintas modalidades sensoriales. Por ejemplo: las señales visuales alcanzan la corteza occipital o las señales procedentes de la piel (tacto, temperatura, etc.) alcanzan la corteza primaria somatosensorial ubicada en la circunvolución anterior de la corteza parietal. Las cortezas primarias envían la actividad a las cortezas secundarias, próximas topográficamente, en las que tiene lugar el procesamiento de elementos sensoriales de complejidad creciente. Desde ahí las señales son enviadas a otras regiones del cerebro, las cortezas asociativas, donde distintas modalidades sensoriales convergen y se produce el almacenamiento.

En procesos sencillos, las mismas cortezas sensoriales envían órdenes a las cortezas motoras para que activen a los músculos. Procesos más complejos pasan por las cortezas asociativas así como lo hacen las órdenes que derivan de la actividad intrínseca cerebral, que no depende, aparentemente, de estímulos sensoriales.

A medida que se involucran componentes el esquema de funcionamiento gana en riqueza incorporando el carácter multifacetado de la realidad al mismo tiempo que se hace más difícil su comprensión con aproximaciones simplistas. Téngase en cuenta la imbricación de muchas conductas con el mundo emocional y vegetativo, por tanto, requiriendo la implicación de la amígdala, del hipotálamo y del tronco de encéfalo. Igualmente, la complejidad de las acciones motoras precisas que vienen refinadas por la intermediación de los ganglios de la base y del cerebelo. En las conductas en las que se encuentra implicada la memoria, el hipocampo suele ser un actor imprescindible, aunque el almacenamiento se produzca en diferentes regiones corticales. Y en tareas que requieren planificación y toma de decisiones actúa como un elemento imprescindible la corteza prefrontal (fig. 1).

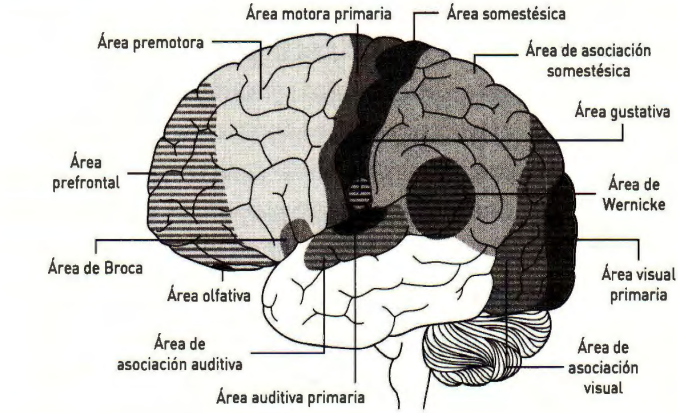
Este diseño global arrastra la herencia de millones de años de evolución. Sus primeros pasos surgieron en seres unicelulares que generaban una respuesta ante un estímulo, seguramente el alimento, desencadenando reacciones orientadas a aproximarse al mismo y capturarlo. Sin duda, los seres unicelulares con esta capacidad eran mucho más eficientes que aquellos que no podían generar tales respuestas y tenían que limitarse a que el alimento se aproximara espontáneamente a ellos, por lo que estos individuos pudieron prosperar y transmitir esta innovación genética a su descendencia.

EL ARCO REFLEJO, EL CIRCUITO ELEMENTAL

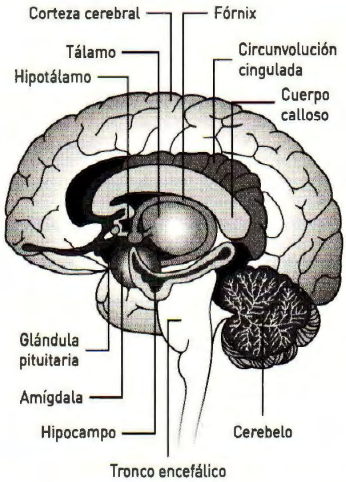
El arco reflejo es el circuito neuronal más elemental, consiste en un conjunto de neuronas conectadas desde los órganos sensoriales

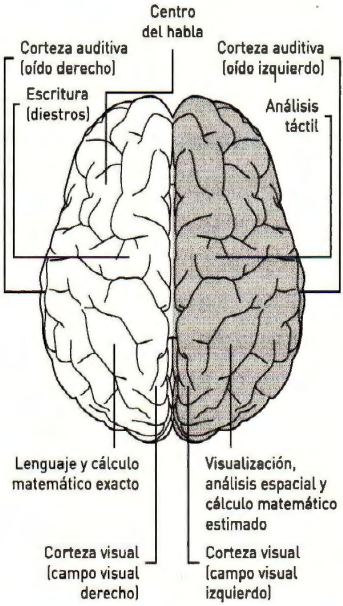
FIG. 1

Áreas de especialización de las regiones cerebrales del hemisferio izquierdo



El sistema límbico y los órganos relacionados con el componente emocional de la memoria





Funciones de los hemisferios cerebrales en regiones asociativas de la corteza

Tres vistas distintas del cerebro que muestran distintas áreas de especialización u órganos de su anatomía relacionados con el aprendizaje y la memoria.

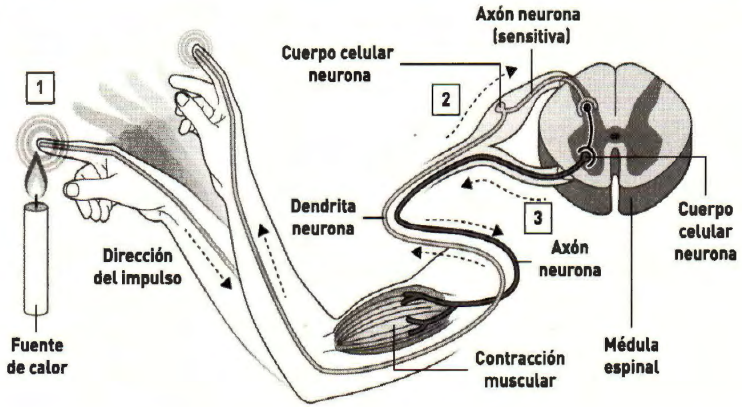
que reciben un estímulo del mundo exterior hasta las neuronas que controlan los músculos dando lugar a una respuesta. Este circuito neuronal posibilita las respuestas reflejas o actos reflejos, forma primigenia de conducta, programada genéticamente y que controla la respuesta automática a un estímulo. Se trata de una *conducta refleja implícita*, en la que no participa la consciencia y que no es aprendida, sino innata. Ejemplos bien conocidos en los humanos son el reflejo de succión del bebé para alimentarse de la leche materna, o el reflejo patelar o rotuliano de extender la pierna cuando se golpea la rodilla. Sin embargo, entre la aproximación de un organismo unicelular a su alimento y reflejos como los presentes en los humanos debieron transcurrir millones de años de desarrollo evolutivo. En el camino, las células se juntaron para formar equipos multicelulares. Al principio, sus componentes eran homogéneos, pero a medida que crecían las células se fueron especializando en distintas funciones. La complejidad fue creciendo y se desarrollaron los sistemas nerviosos y sus neuronas, apareciendo entonces una arquitectura básica conocida como *arco reflejo*. Se trata de una vía nerviosa compuesta por neuronas especializadas en detectar cambios en el mundo circundante (neuronas sensoriales) que envían información a ganglios o acúmulos de neuronas, donde esa información se procesa. Desde los ganglios, la señal nerviosa se transmite a neuronas motoras encargadas de ordenar las acciones de movimiento a las células musculares.

Estos arcos reflejos y sus actos reflejos asociados se encuentran en su forma más sencilla en animales evolutivamente primitivos. De hecho fue uno de ellos, la babosa marina *Aplysia* o liebre de mar, la que en los años 60 y 70 sirvió al neurocientífico Eric Kandel para comenzar a desvelar los mecanismos neuronales de los reflejos, como explicaremos en el capítulo siguiente. Pero fueron necesarios unos cuantos millones de años más para que los animales considerados superiores entraran en el escenario. En ellos, el número de células y su especialización habían aumentado inconmensurablemente. Nos da una idea el propio caso humano, en el que se estima que el número de neuro-

nas puede alcanzar el orden de miles de millones. A la par, ganglios intermediando en la relación entre neuronas sensoriales y motoras se fueron fusionando para dar lugar al cerebro. Pero la arquitectura funcional básica del arco reflejo se mantuvo, probablemente por la ventaja adaptativa que proporcionaba a los organismos que la poseían.

En los humanos, nuestro equipamiento genético nos dota de un conjunto de reflejos desde el nacimiento. El reflejo de succión del bebé resulta de la existencia de elementos sensoriales que informan al sistema nervioso de la presencia del pezón. Este estímulo activa los elementos de un programa motor complejo que coordina la succión de la boca en la mama, la secreción salival y los movimientos del esófago para deglutir. Muchos reflejos se generan mediante mecanismos similares: retiramos la mano o el pie ante un estímulo de calor extremo, giramos la cabeza orientándola hacia un sonido y cerramos el párpado cuando se aproxima un cuerpo extraño (fig. 2).

Fig. 2



Esquema de un circuito de arco reflejo. Los receptores sensoriales de la piel del dedo detectan un incremento brusco de la temperatura (1) y envían una señal a través de los nervios sensoriales hasta la médula espinal (2) donde se elabora una orden motora que es enviada a los músculos flexores para que se produzca el reflejo de retirada (3).

Sin embargo, el repertorio de reflejos en los humanos no es inalterable, sino que varía a lo largo de la vida. Algunos de ellos permanecen, como el reflejo rotuliano. Por el contrario, el reflejo de succión se extingue al finalizar la lactancia, lo mismo que el llamado *reflejo de Babinski*, consistente en estirar los dedos del pie al frotar la planta y que en los adultos es un signo de daño neurológico. Pero existe una tercera posibilidad, y es que algunos reflejos son susceptibles de experimentar cambios derivados de la experiencia, la base del aprendizaje. Esta capacidad de cambio es el resultado de la plasticidad neuronal, una propiedad que ya hemos mencionado en el capítulo anterior y que constituye la base de la memoria. Probablemente la plasticidad neuronal es el resultado de otro experimento evolutivo; así como el arco reflejo resultó extremadamente exitoso en el sentido de conferir mayor capacidad de adaptación al entorno, la plasticidad neuronal implica que el resultado del diseño genético puede modificarse por la interacción con el ambiente si esa modificación conduce a una mayor aptitud del sujeto para sobrevivir y reproducirse. Y sin duda, así sucede.

Habituación y sensibilización

La forma más sencilla de modificación de un reflejo por el aprendizaje es la habituación, el proceso por el que una respuesta refleja disminuye ante la presentación repetida de un estímulo que no daña la integridad del organismo. Habituarse es aprender a ignorar estímulos irrelevantes. Es una forma de aprendizaje extremadamente generalizada tanto en animales superiores como en invertebrados. En estos últimos, un ejemplo bien conocido es el modelo estudiado por Kandel, cómo la liebre de mar pierde el reflejo de esconder las branquias y el sifón una vez que se ha habituado a un estímulo táctil que no resulta dañino. En el laboratorio se ha investigado también con frecuencia el reflejo de sobrecogimiento/susto

en los ratones: un tono alto sobrecoge al animal, pero si el sonido se aplica repetidamente acaba dejándole indiferente.

La habituación no es distinta a lo que sucede cuando nos concentramos e ignoramos los ruidos del ambiente: nos hemos habituado, pero la respuesta se recupera si inesperadamente tiene lugar otro estímulo sensorial, como una luz u otro sonido. Es decir, que la habituación no es el resultado de la fatiga o de la adaptación del sistema sensorial, como sucede cuando entramos en un recinto con un olor desagradable y al cabo de unos minutos dejamos de percibirlo. En este caso no se trata de habituación, sino de adaptación olfativa, ya que la percepción de ese olor no se volverá a producir hasta que se reviertan los mecanismos moleculares implicados. Si se tratara de habituación, la presencia inesperada de otro estímulo permitiría instantáneamente volver a percibir el olor. Todos nuestros órganos sensoriales (excepto los del dolor) se adaptan a estímulos sostenidos, de modo que gradualmente reducen su respuesta aunque el estímulo se mantenga. En todo caso, tanto la habituación como la adaptación sensorial se dan como respuestas a estímulos.

También existe lo opuesto a la habituación, la sensibilización. Ocurre cuando se intensifica la respuesta refleja ante estímulos si son potencialmente lesivos. Por ejemplo, si se nos acerca un dedo al ojo tenemos el reflejo de cerrarlo, pero acabaremos habituándonos y suprimiendo el reflejo si en repetidas ocasiones no se produce el contacto. Sin embargo, si después este se produce, nuestra respuesta será más intensa en intentos sucesivos.

La habituación y la sensibilización son las formas más elementales de memoria; no requieren ningún tipo de asociación entre estímulos o entre estímulos y respuestas del entorno del organismo, sino que solo necesitan la presencia de un estímulo al que el sujeto deja de responder o responde más intensamente. Pero en realidad el mecanismo no es tan simple como podría parecer: cuando el sujeto se habitúa a un estímulo no lesivo, lo cierto es que inconscientemente tiene que comparar la falta de daño del

estímulo precedente con el riesgo de que el nuevo estímulo tampoco vaya a ser nocivo, y así sucesivamente. Por consiguiente, el individuo genera un escenario predictivo de que el estímulo va a seguir siendo no dañino. Por ello, y a pesar de que se entienda el papel de estos reflejos en la adaptación a estímulos dolorosos prolongados, sus determinantes aún se conocen poco. Más recientemente, la investigación ha derivado hacia la aplicación de estímulos no dolorosos, sino estresantes. Por ejemplo, en 2016 se analizó el efecto de los limpiadores robóticos de establos sobre los parámetros biológicos de las vacas, como la frecuencia cardíaca o la hormona cortisol en las heces, y sobre la calidad de la leche. Los resultados mostraron que los robots actúan como agentes estresantes, y que existe una habituación limitada de las vacas a estos elementos.

LOS PERROS DE PAVLOV Y EL APRENDIZAJE ASOCIATIVO

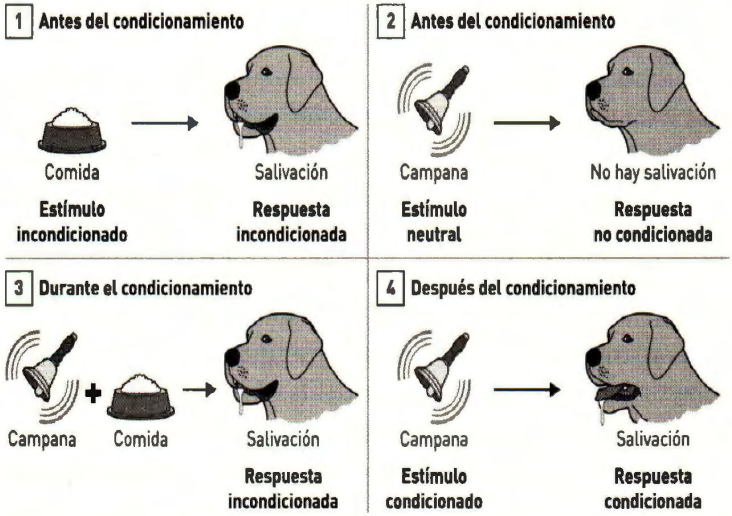
Frente a estas formas elementales de memoria, no asociativas, son muy frecuentes los casos en que asociamos dos estímulos, como en el ejemplo anteriormente mencionado en el que al aproximarnos a un bar o una pastelería comenzamos a segregar saliva.

Entre los neurocientíficos existe un consenso generalizado en que el descubrimiento del aprendizaje asociativo por Pavlov constituyó un momento crucial en la comprensión de la memoria, proporcionando un empuje formidable al desarrollo del campo. En la ejecución original del experimento, el perro salivaba ante la presencia de comida, una respuesta refleja mediada por uno de los grandes nervios del organismo, el nervio vago, que desciende desde el tronco del encéfalo, en el cuello, acompañando al esófago y dividiéndose en ramas que inervan las vísceras torácicas y parte de las abdominales. El estímulo del alimento, llamado *estímulo*

incondicionado, da lugar a una descarga vagal que activa las glándulas intestinales e inicia la secreción de jugos y enzimas antes de que la comida siquiera se haya ingerido. Es una fase preparatoria que tiene como fin optimizar la digestión. La campana de por sí es un estímulo neutro, que no provoca respuesta alguna. Pero si se hace sonar la campana cada vez que el animal va a recibir comida, el perro aprende que el sonido anticipa la ingesta y acaba respondiendo con salivación, lo que se conoce como respuesta condicionada (fig. 3).

Por tanto, el condicionamiento clásico implica que existen conexiones entre estímulo y respuesta que pueden modificarse en el caso de que un estímulo neutro se empareje con la respuesta, de forma que estas conexiones se establezcan ahora con el que antes era un estímulo neutro. Sucesivas exposiciones condicionarán la

FIG. 3



La figura muestra cómo un perro puede aprender a salivar escuchando el sonido de una campanita.

asociación, de modo que el estímulo neutro pasa a ser un estímulo condicionado que provoca una respuesta condicionada.

En la época de Pavlov, el nivel de la tecnología no permitía analizar los cambios neuronales asociados al aprendizaje, pero se pudo postular que deberían existir conexiones que se modificaran con la experiencia. Esto se demostró posteriormente, si bien este es un campo abierto en buena medida por la diversidad de tipos de condicionamiento clásico. El modelo de Pavlov asociaba un estímulo olfativo/visual con otro sonoro para provocar una respuesta vegetativa, la secreción de saliva. En otros casos ampliamente usados en investigación se provoca el condicionamiento del cierre del párpado de un conejo en respuesta a un chorro de aire, asociándolo a un sonido. Las vías y centros nerviosos que contienen las conexiones modificables en el caso de Pavlov y en el del párpado del conejo son distintas, por lo que no se puede esperar que una misma parte del cerebro sea responsable general del condicionamiento clásico, sino más bien que la propiedad de las conexiones del sistema nervioso de modificarse plásticamente se encuentre distribuida en aquellas vías y centros nerviosos en los que tales cambios tienen sentido fisiológico; es decir, que proporcionan una ventaja adaptativa, de mejora para la supervivencia.

En el modelo del conejo, en la década de los 80 se descubrió un incremento en la excitabilidad del hipocampo y del cerebelo, atribuyéndose a los núcleos profundos de este último los cambios responsables del condicionamiento. Pero estas no son las únicas áreas que participan; posteriormente se ha podido comprobar la implicación de muchas otras regiones corticales y subcorticales en distintos aspectos de la adquisición, almacenamiento, evocación y extinción del reflejo condicionado: la corteza prefrontal, la corteza somatosensorial, el estriado, el complejo amigdalar, algunos núcleos talámicos y el núcleo rojo. Recientemente, se ha demostrado también la participación de la corteza motora. Todas estas estructuras se sitúan en áreas muy diversas del cerebro: la corteza

prefrontal se encuentra en la región anterior del cerebro, el cerebelo por debajo de la región posterior del cerebro, el hipocampo en las cortezas temporales (laterales) y la corteza motora en la corteza frontal posterior. Por tanto, se trata de regiones separadas entre sí por millones de neuronas, y todo ello para permitir el condicionamiento de un reflejo en apariencia simple.

Cuando se observa tan alto grado de complejidad para establecer un mecanismo tan simple podemos concluir que estamos ante el auténtico misterio de la memoria, e incluso especular que la evolución ha sido torpe pudiendo en millones de años haber implementado mecanismos más sencillos. Pero el cerebro solo entiende de señales eléctricas; no discrimina entre cerrar el ojo y pintar una obra de arte. No hay razón para que existan mecanismos individualizados, sino solo secuencias de activación neuronal que son diferentes cualitativa y cuantitativamente.

El aprendizaje perceptivo

El condicionamiento clásico puede ser aún más complicado cuando intervienen además otras funciones cerebrales como la emoción, la percepción o el pensamiento, incluso en los casos en que actuamos de forma refleja o inconsciente. Pensemos en las situaciones anteriormente mencionadas: la reacción ante la observación de un accidente de tráfico o el encuentro con una persona que nos desagrada. En todos estos casos intervienen estímulos complejos que pueden evocar respuestas incluso emocionales, y ello se lo debemos a la existencia de otra modalidad de aprendizaje diferente del asociativo, el aprendizaje perceptivo. Este tipo de aprendizaje nos permite reconocer estímulos anteriormente experimentados (personas, objetos y situaciones familiares) y hace posible que nuestras habilidades de percepción mejoren con la práctica. Añade un elemento fundamental de complejidad a los precedentes, porque la percep-

ción conjunta de las distintas cualidades de la realidad implica a las diferentes modalidades sensoriales. En el aprendizaje perceptivo no se requieren dos estímulos, pero sí dos engramas o patrones de activación neuronal, el almacenado en la memoria y el que se recibe desde los sentidos; el reconocimiento tiene lugar cuando ambos se comparan. Desde esta perspectiva puede considerarse que el aprendizaje perceptivo comparte naturaleza con el asociativo, pero añade complejidad. Por ejemplo, un semáforo en rojo es algo más que una luz de ese color.

El estudio del cerebro mediante la aplicación de estímulos ha permitido descubrir que los elementos de la memoria perceptiva se encuentran almacenados en las distintas partes de la memoria cerebral. Fue pionero en esta aproximación el neurocirujano Wilder Graves Penfield, que en el curso de intervenciones quirúrgicas realizadas con anestesia local tuvo acceso al cerebro de sus pacientes despiertos, estimulándoles regiones cerebrales con pequeñas corrientes eléctricas que evocaban sensaciones. Penfield realizó una contribución fundamental a la fisiología sensorial al observar que cada región del cuerpo tenía una representación en la corteza sensorial primaria (*homúnculo de Penfield*), pero también fue clave su aportación al estudio de la memoria: al estimular la corteza cerebral, en ocasiones el paciente relataba que estaba experimentando sensaciones complejas como una melodía o un sueño. La única interpretación era que esa respuesta evocada se encontraba, de alguna manera, almacenada en la región estimulada. Estos descubrimientos han sido más tarde confirmados usando técnicas no invasivas como la neuroimagen cerebral.

Diferentes enfoques experimentales han revelado una diversidad de cambios conductuales y corticales asociados con el aprendizaje perceptivo, y se han dado diferentes interpretaciones con respecto a los lugares corticales y los procesos neuronales responsables del aprendizaje. La evidencia acumulada ha comenzado a permitir disponer de una imagen coherente de los sustratos neura-

les subyacentes al aprendizaje perceptivo. El punto de vista emergente es que el aprendizaje perceptivo es el resultado de una compleja interacción entre los procesos de abajo hacia arriba y de arriba hacia abajo, provocando una reorganización global en áreas corticales especializadas en el procesamiento sensorial, involucradas en el control de la atención y en la toma de decisiones perceptivas. Los estudios futuros deberían centrarse en las interacciones entre las áreas corticales para una mejor comprensión de las reglas y mecanismos generales subyacentes a las diversas formas de aprendizaje de habilidades.

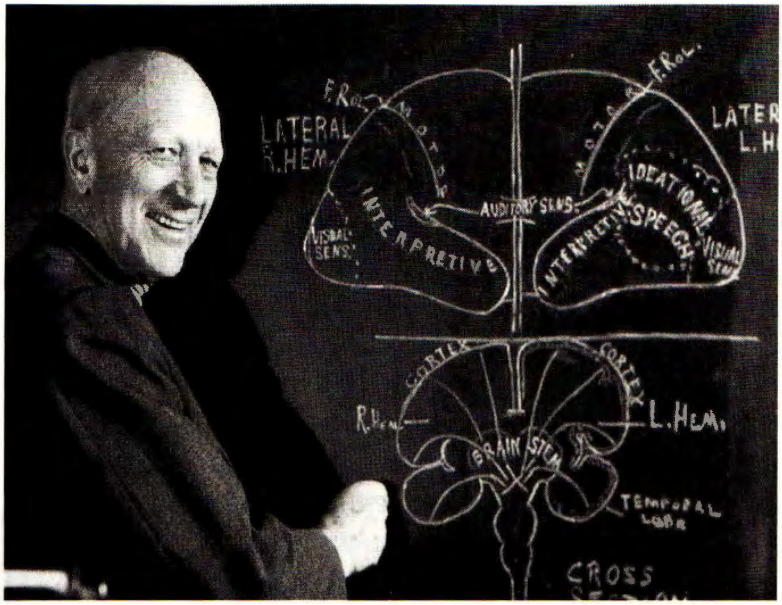
El aprendizaje motor

Si los estímulos pueden ser mucho más complejos que el sonido de una campana, requiriendo del aprendizaje de nuestra percepción, los reflejos pueden ser asimismo notablemente más elaborados que la salivación o el cierre de un párpado. Pensemos en los movimientos de un luchador, que actúa de manera casi automática: si tuviera que pensar en cómo parar o devolver los golpes sería rápidamente batido por su contrincante. Cuanto más diestro sea, más automática será su acción porque está sustentada en programas almacenados en su memoria.

El aprendizaje motor, al igual que lo explicado para el perceptivo, amplía el dominio de la memoria. En este caso nos referimos a aquellos efectos de nuestra conducta observable que son realizados por músculos. Se ha demostrado que una buena parte de nuestro repertorio comportamental está grabado en forma de reflejos en programas contenidos en nuestro sistema nervioso. Los programas de movimientos rudimentarios se mantienen en la médula espinal, pero son controlados y refinados por el cerebro (la corteza, las estructuras subcorticales y el cerebelo). Algunos de estos programas son innatos, como los reflejos básicos que hemos expuesto

> EL CEREBRO Y LA REPRESENTACIÓN DE LA SUPERFICIE CORPORAL

Mientras realizaba pruebas en sus pacientes epilépticos, el neurocirujano canadiense Wilder Graves Penfield encontró un paralelismo curioso entre la superficie de la corteza cerebral y la superficie de nuestro cuerpo. Se dio cuenta de que cuando aplicaba en la superficie cerebral estímulos eléctricos en pacientes despiertos, concretamente, al estimular en la circunvolución parietal anterior, los pacientes referían estar notando sensaciones en distintas partes de su superficie corporal, como si el estímulo se estuviera aplicando directamente en las mismas. El conjunto de sus observaciones le permitió reconstruir la imagen de la superficie corporal en esa circunvolución, que constituye el área somatoestésica primaria, dando lugar a un paradigma ya clásico: el dibujo conocido como homúnculo de Penfield.



— Wilder Graves Penfield en 1963, dibujando una sección transversal del cerebro humano.

anteriormente, pero como hemos explicado, son modificables. Naturalmente, ir en bicicleta o conducir un coche no son programas innatos, sino aprendidos. Inicialmente, los movimientos suelen ser voluntarios, conscientes y torpes. Estas conductas acaban siendo automáticas, inconscientes y precisas en la medida en la que se establecen conexiones (asociaciones) que se refinan con la práctica (aprendizaje). Se suele considerar que el aprendizaje motor es una forma de *memoria implícita*, es decir, que tiene carácter automático y no se requiere su expresión verbal.

La memoria emocional

Sin abandonar aún el condicionamiento clásico, el aprendizaje perceptivo y el motor amplían el repertorio de estímulos y de respuestas para añadir una modalidad de memoria más compleja. En el condicionamiento clásico emocional, los componentes no son secretores o motores como en los casos antes mencionados, sino pertenecientes a la esfera emocional. También tiene sus singularidades, ya que no requiere repeticiones y puede ser muy persistente si el estímulo es de alta intensidad. Pero dada la intrincada relación entre las estructuras subcorticales responsables de las respuestas emocionales y vegetativas, con frecuencia este condicionamiento viene acompañado también por respuestas vegetativas, como sudoración, piloerección o cambios bruscos en la presión arterial, así como manifestaciones que pueden fácilmente asimilarse al estrés. Se interpreta que el aprendizaje emocional tiene un gran alcance con frecuencia poco entendido, precisamente por esa frontera escasamente limitada entre las emociones, las respuestas vegetativas y el estrés. Un ejemplo de ello lo encontramos en el propranolol, un fármaco bloqueante del sistema simpático o adrenérgico, aquel que se activa para poner al organismo en disposición de defenderse y huir. Entre otros muchos efectos, el sistema simpático aumenta la presión

arterial y la frecuencia cardíaca. El propranolol se usa médicamente contra la hipertensión y para neutralizar los efectos cardiovasculares de la activación simpática, que pueden ser peligrosos en personas con riesgo cardiovascular. Pero igualmente lo utilizan muchas personas cuando tienen que hablar en público o enfrentarse a situaciones estresantes. En estos casos, el propranolol neutraliza los efectos de la activación simpática, se reduce la carga de trabajo del corazón y este late más regularmente. En realidad, en muchos casos el propranolol está anulando las manifestaciones cardiovasculares de aprendizaje emocional previo. A partir de lo anterior se han realizado experimentos controlados con propranolol para borrar memorias producidas por condicionamiento del miedo con el resultado de que el fármaco lograba anular la respuesta emocional al estímulo.

> Cambia tu atención y cambiarás tus emociones. Cambia tu emoción y tu atención cambiará de lugar.
>
> FREDERICK E. DODSON

Una variante del condicionamiento emocional es la memoria del miedo, considerada como la forma de memoria mejor estudiada. Se trata de un condicionamiento aversivo en el que se asocia un estímulo dañino, como una descarga eléctrica, con un estímulo neutro como un sonido. Se ha estudiado extensamente desde múltiples perspectivas, incluyendo las técnicas más avanzadas en neurociencia. Los estudios muestran que diversas regiones del cerebro participan en sus distintas etapas, como la adquisición, la consolidación, la extinción, la evocación o el olvido. Las regiones implicadas incluyen el hipocampo, el giro dentado y la corteza prefrontal, con participación específica de la amígdala, una región frecuentemente implicada en aspectos emocionales. Sin embargo y como veremos en el capítulo siguiente, existen ciertos rasgos comunes en los mecanismos celulares y subcelulares subyacentes. La gran relevancia de la memoria del miedo estriba en que este es el fenómeno implicado en el trastorno del estrés

postraumático y otras patologías de origen similar, por lo que la investigación sobre su funcionamiento es esencial de cara a las posibilidades de tratamiento.

El aprendizaje interoceptivo

Dentro del condicionamiento aversivo representado por la memoria del miedo, un tipo particular es el condicionamiento aversivo gustativo, también denominado *aprendizaje interoceptivo*. Cuando una persona ingiere una comida en mal estado, capaz de generar indigestión con mareos, vómitos o malestar general de origen gastrointestinal, puede ocurrir que los estímulos asociados a esa comida, principalmente su gusto o sabor, generen en lo sucesivo aversión y rechazo. Como sucede en el aprendizaje emocional, es frecuente que una única experiencia sea suficiente para que se establezca el condicionamiento.

En su origen natural, el aprendizaje interoceptivo protege a los animales frente a la ingestión de venenos o comidas en mal estado. En los humanos puede servir como una forma inconsciente de selección de dietas adecuadas, pero un caso típico es el mencionado de los pacientes de cáncer que asocian su dieta al malestar que les produce la quimioterapia. Otro ejemplo es la administración del fármaco Disulfiram a alcohólicos en desintoxicación. Este medicamento ralentiza el metabolismo del alcohol, produciendo molestias severas que el paciente asocia al consumo de bebidas alcohólicas.

Una peculiaridad del aprendizaje interoceptivo es que puede darse en casos en los que el estímulo y la respuesta, la ingestión y el malestar, no necesariamente se encuentran próximos en el tiempo en la escala usual de segundos, como ocurre en el condicionamiento clásico. Como hemos visto para el caso del aprendizaje emocional, hay que remitirse al valor adaptativo del establecimiento de

una nueva respuesta que tendrá lugar a través del cambio plástico en las vías nerviosas aptas para ser modificadas por la experiencia. Tiene sentido fisiológico que la ingesta de un alimento con efectos dañinos desarrolle una aversión al mismo. Están por desarrollar estudios en este sentido derivados de la intolerancia al gluten (celiaquía) o a la lactosa. Pero está claro que la secuencia temporal entre el acceso a estos alimentos y las consecuencias derivadas de su digestión puede ser amplia, variable y vehiculizada por fibras nerviosas distantes y distintas. Por tanto, la característica del emparejamiento de estímulos que es propia del condicionamiento debe ser entendida no bajo el prisma de la escala temporal que el experimentador impone, sino del procesamiento neuronal que conduce las señales desde el lugar en que se originan. Aunque no es cuestionable que el condicionamiento aversivo gustativo es una modalidad de condicionamiento clásico, sin embargo está sujeto a las velocidades de conducción de las vías y centros nerviosos que han de experimentar los cambios para permitir la nueva asociación.

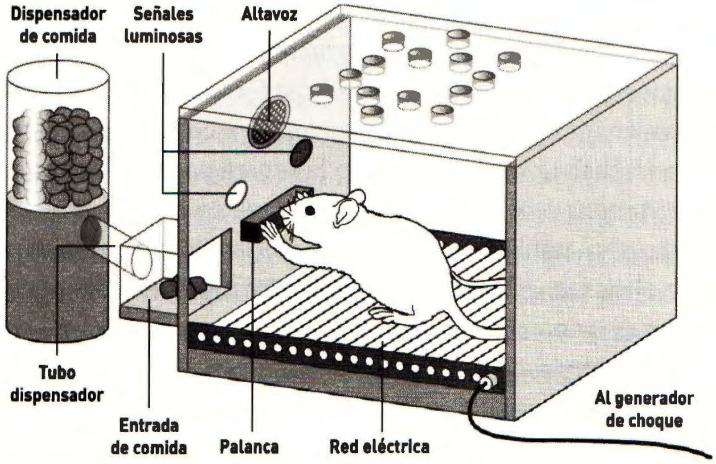
PREMIO Y CASTIGO: EL CONDICIONAMIENTO INSTRUMENTAL

Hasta ahora hemos descrito el condicionamiento clásico, que abrió la puerta a la comprensión del papel de la memoria en la conducta, así como las sucesivas capas tales como los aprendizajes perceptivo, motor, emocional e interoceptivo, que fueron añadiendo complejidad. Sin embargo, en todos estos casos no se requiere, en principio, la participación activa del sujeto. Si hablamos de los humanos, una persona puede buscar deliberadamente un condicionamiento, como en el caso del tratamiento del alcoholismo que hemos mencionado. Pero en muchos casos el condicionamiento se produce sin que el individuo intervenga activamente, como en el estrés postraumático o la aversión a los alimentos en los enfermos

de cáncer. Una situación diferente es la del condicionamiento instrumental u operante. A comienzos del siglo XX, el psicólogo Edward Lee Thorndike comprobó que un gato encerrado en una caja de madera probaba varios métodos para escapar antes de dar con la palanca que la abría; sin embargo, en ocasiones sucesivas el gato acertaba más fácilmente con el mecanismo. Thorndike concluyó que las conductas que llevan a desenlaces satisfactorios tienden a repetirse, al contrario que las que producen efectos negativos. Para Thorndike, la clave en el establecimiento de conexiones era que la respuesta fuera contigua a un refuerzo (positivo/negativo-premio/castigo) al producirse la conexión entre estímulo y respuesta. Por tanto, el rol activo del sujeto podrá modificar la probabilidad de que la repetición de asociaciones estímulo-respuesta se produzcan. Aquí se manifiesta la diferencia entre condicionamiento clásico e instrumental. En el primero se asocian eventos, mientras que en el segundo se añade la acción comportamental. Más tarde, el psicólogo B. F. Skinner dio un paso más, que supuso introducir la denominación de condicionamiento operante. A diferencia de la caja simple de Thorndike, el sistema diseñado por Skinner le permitía controlar los estímulos, como luces, sonidos o descargas eléctricas, la conducta de los animales, a través de palancas, y los premios en forma de dispensadores de comida o agua, lo que le permitía medir el refuerzo de forma precisa (fig. 4).

Para Skinner la respuesta era un acto destinado a producir un efecto en el entorno, operante, capaz de modificar el ecosistema. Las visiones de Pavlov, Thorndike y Skinner son etapas en la comprensión de la memoria que han ido incorporando elementos a medida que se ha avanzado en el conocimiento. Tanto el condicionamiento clásico como el operante continúan hoy investigándose con técnicas parecidas a las que introdujeron Pavlov, Thorndike o Skinner, a las que se añaden nuevas tecnologías como las moleculares y de imagen. Estos nuevos procedimientos experimentales se han aplicado en áreas como la economía, donde el condiciona-

Fig. 4



Caja de Skinner para estudiar el condicionamiento operante. La rata puede recibir diversos estímulos (acústicos, luminosos, etc.) y la caja tiene acoplado un dispensador de premios (comida) y una palanca que activa ese dispensador de forma que el animal puede jugar un papel activo en la obtención de recompensas. También tiene una red eléctrica en su base que puede proporcionarle castigos al animal.

miento instrumental se estudia en los procesos de toma de decisiones orientadas a la recompensa. En 2002, el psicólogo Daniel Kahneman y el economista Vernon Smith recibieron el premio Nobel de Economía por poner en práctica estos enfoques experimentales, empleando técnicas de neuroimagen funcional para tratar de avanzar en el conocimiento de la ubicación y dinámica temporal de los procesos subyacentes a estas funciones.

EL BAÚL DE LOS RECUERDOS: LA MEMORIA EXPLÍCITA

Todos los tipos de memoria explicados hasta ahora tienen algo en común, y es precisamente aquello de lo que carecen: una expresión

verbal. Pero ¿dónde quedan nuestros recuerdos? El concepto de memoria más común para el ciudadano de a pie es el que hace referencia a todo aquello que nos queda grabado en la mente y que no solo podemos recordar, sino también relatar. Las formas de memoria expuestas en los párrafos anteriores, consideradas generalmente memoria implícita, solo han arañado la superficie. Para llegar a nuestros recuerdos debemos entrar en el terreno de la memoria explícita o declarativa, también conocida como *aprendizaje relacional.*

No obstante, debemos hacer una salvedad, y es que la frontera entre memoria implícita y explícita no es tan nítida como podría parecer a simple vista. En muchos casos, conductas aparentemente voluntarias y explícitas no lo son tanto. Pensemos en una persona que nos da los buenos días, y a la que respondemos con la misma fórmula. Un comportamiento tan simple supone la activación de la audición que registra el saludo, el reconocimiento de su significado y la activación de una secuencia motora de respuesta que implica la puesta en marcha del aparato fonador, incluyendo la musculatura respiratoria del tórax, para expulsar el aire vibrando de forma que produzca sonidos reconocibles. Según la perspectiva convencional, es una respuesta que involucra a la memoria explícita, declarativa. Se supone que es consciente, pero ¿realmente lo es? ¿Verdaderamente el sujeto ha pensado lo que está diciendo? ¿Todo lo que expresamos verbalmente forma parte de nuestra dimensión consciente? ¿O lo que sucede es que trazamos una línea arbitraria entre la memoria implícita y la explícita donde el límite viene determinado por lo que no vemos con claridad?

En el fondo, el acto de hablar no es otra cosa que un comportamiento motor ejecutado por los músculos respiratorios y de la fonación, no innato; claramente el lenguaje se aprende. Probablemente resulta de concatenaciones de asociaciones donde estímulos y respuestas pueden, por ejemplo, proceder de la experiencia sensorial o del aprendizaje perceptivo, requerir de integración cortical entre áreas sensoriales y motoras, e implicar a las cortezas motora,

premotora y suplementaria, los ganglios basales, el cerebelo y a la proyección descendente que, finalmente, dará las órdenes de ejecución a los músculos. Por tanto, la participación del aprendizaje motor, inicialmente considerado implícito, es más que obvio en los procesos de memoria explícita o declarativa, lo que nos ilustra un paso más en la construcción del edificio de la memoria.

En tanto puede reportarse cualquier recuerdo compuesto por distintas modalidades sensoriales, este tipo de memoria implica interacciones complejas entre las diferentes zonas de procesamiento cerebral de información, especialmente entre la corteza y el lóbulo temporal, particularmente implicado en el aprendizaje/adquisición de las memorias. En animales, se origina un tipo de memoria similar que, obviamente, no puede ser declarada, y que se denomina *memoria relacional*. Una parte importante de las características de la memoria explícita se ha deducido de la experiencia clínica con pacientes amnésicos, siendo de interés especial los enfermos de Alzheimer que experimentan degeneración de una porción de su lóbulo temporal, el hipocampo, y manifiestan incapacidad de recordar las experiencias que hayan tenido lugar después del establecimiento de la degeneración. Esta alteración se conoce como amnesia anterógrada, en contraste con la amnesia retrógrada que alude a la incapacidad de recordar hechos antiguos. Una situación típica es que se le pregunte al paciente qué día de la semana es hoy y no sepa contestar. Una vez se le ha informado de que hoy es martes, al cabo de unos minutos se le vuelve a formular la misma pregunta, y no recuerda que se lo hemos dicho minutos atrás. Tiene incapacidad para formar nuevas memorias, pero el déficit es bastante específico; no todas las memorias están afectadas. Estos pacientes conservan intacta su capacidad para la mayor parte de las formas de aprendizaje implícito que hemos estudiado anteriormente: tienen capacidad normal para el aprendizaje perceptivo, para el condicionamiento clásico e instrumental en general y para el aprendizaje motor en particular. Lo que les falla es la capacidad

para adquirir información o memorias de carácter consciente y explícito, es decir, recuerdos deliberados que pueden ser declarados verbalmente o por escrito.

La experiencia con casos clínicos, como los pacientes de Alzheimer y otras patologías, ha generado extraordinarias aportaciones. Seguramente, el caso más conocido es el del paciente identificado por las siglas HM y estudiado por el neurocientífico y psiquiatra estadounidense Larry Ryan Squire. En 1982, a este paciente se le practicó una ablación quirúrgica del hipocampo de ambos hemisferios cerebrales con la intención de controlar su epilepsia intratable. Como consecuencia de la cirugía desarrolló una amnesia retrógrada que afectaba a los recuerdos de entre uno y tres años antes de la operación, indicando la necesidad de períodos largos para la consolidación de recuerdos en otras regiones cerebrales. Mucho más recientes y menos radicales son los registros electrofisiológicos intracraneales realizados en sujetos con epilepsia intratable durante su evaluación para una eventual eliminación quirúrgica del foco epiléptico, que han permitido la extraordinaria oportunidad de estudiar el disparo de múltiples neuronas individuales en sujetos humanos despiertos. Estos estudios han demostrado que hay neuronas en el hipocampo humano que responden de manera notablemente selectiva y abstracta a personas u objetos particulares, como la actriz Jennifer Aniston, el personaje de la saga cinematográfica *Star Wars* Luke Skywalker o la Torre de Pisa. Por este motivo a estas neuronas se las denominó neuronas de Jennifer Aniston o, más recientemente, células conceptuales, indicando que el hipocampo es capaz de almacenar memorias o de activar el direccionamiento de la evocación en otras regiones cerebrales.

El hipocampo es una región del cerebro que es objeto de atención preferente por observaciones como las anteriores y por su afectación en la enfermedad de Alzheimer. Ha sido objeto de numerosas investigaciones que han conducido a considerarlo la estructura cerebral responsable de comparar y contrastar información y de hacer inferencias y generalizaciones a partir de datos procedentes de

fuentes múltiples de procesamiento cerebral. Aunque pueda resultar una trivialización, el hipocampo podría actuar como lo hacen los clasificadores de monedas que contienen claves para direccionar los distintos tipos a receptáculos específicos. Por tanto, el hipocampo contendría direcciones, modificables plásticamente, para canalizar los recuerdos a sus lugares de almacenamiento distribuidos en el cerebro. El papel relevante del hipocampo no excluye la participación de otras regiones; de hecho, con técnicas de neuroimagen se ha comprobado que durante el aprendizaje se activa el estriado e interacciona con el hipocampo. Las mismas evidencias procedentes de pacientes ponen de manifiesto que, una vez consolidada la memoria, el almacenamiento se produce en otras regiones de la corteza, por cuanto la lesión o ablación hipocampal no conduce a una amnesia como es el caso de los pacientes de Alzheimer que muestran amnesia anterógrada.

MEMORIA A CORTO PLAZO Y APRENDIZAJE SOCIAL

Hasta ahora hemos considerado cómo la memoria actúa a largo plazo, ya sea para recordar episodios de nuestra infancia o para que no olvidemos cómo se monta en bicicleta. Sin embargo, no todos los recuerdos perduran en el tiempo, ni necesitamos que sea así. Existe también un tipo de memoria desechable, la que utilizamos cuando alguien nos recita un número de teléfono y lo marcamos sin anotarlo, o cuando realizamos mentalmente una operación y retenemos los resultados parciales hasta obtener el definitivo. Si no hacemos el esfuerzo de memorizarlo, lo olvidaremos de inmediato, pero en realidad no necesitamos recordarlo. Para ello lo guardamos en la llamada memoria de trabajo o memoria a corto plazo.

Se trata de un sistema de mantenimiento y manipulación temporal de información, necesario para realizar actividades cognitivas complejas como comprender, razonar o aprender. Consiste en

> DONDE HABITAN LOS RECUERDOS

Los recuerdos son clave en todas las facetas de la vida sustentando nuestra conducta en sus diferentes vertientes, hábitos, emociones... Pero ¿dónde se ubican estos recuerdos? Nuestro cerebro está constituido por mil millones de neuronas relacionadas mediante conexiones cuya fuerza se modifica por el aprendizaje, siendo la memoria una función distribuida en el cerebro.

MEMORIA A CORTO PLAZO

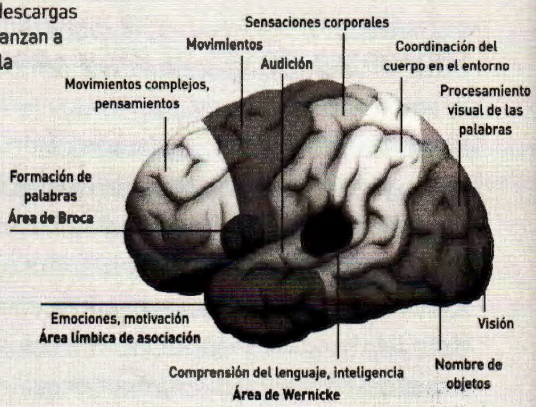
Codificación

1 Para formar un recuerdo el cerebro recopila la información sensorial según el sentido de procedencia. Las sensaciones se codifican según el sentido de origen utilizando vías nerviosas específicas y dentro de ellas mediante distintos tipos de descargas eléctricas. Estas señales alcanzan a las sinapsis para transmitir la información a las siguientes neuronas de los circuitos.

2 Las señales se procesan en sucesivas etapas en la corteza alcanzando las áreas asociativas o interpretativas, al tiempo que se distribuyen y alcanzan la corteza prefrontal para constituir la memoria de trabajo o a corto plazo.

Inducción

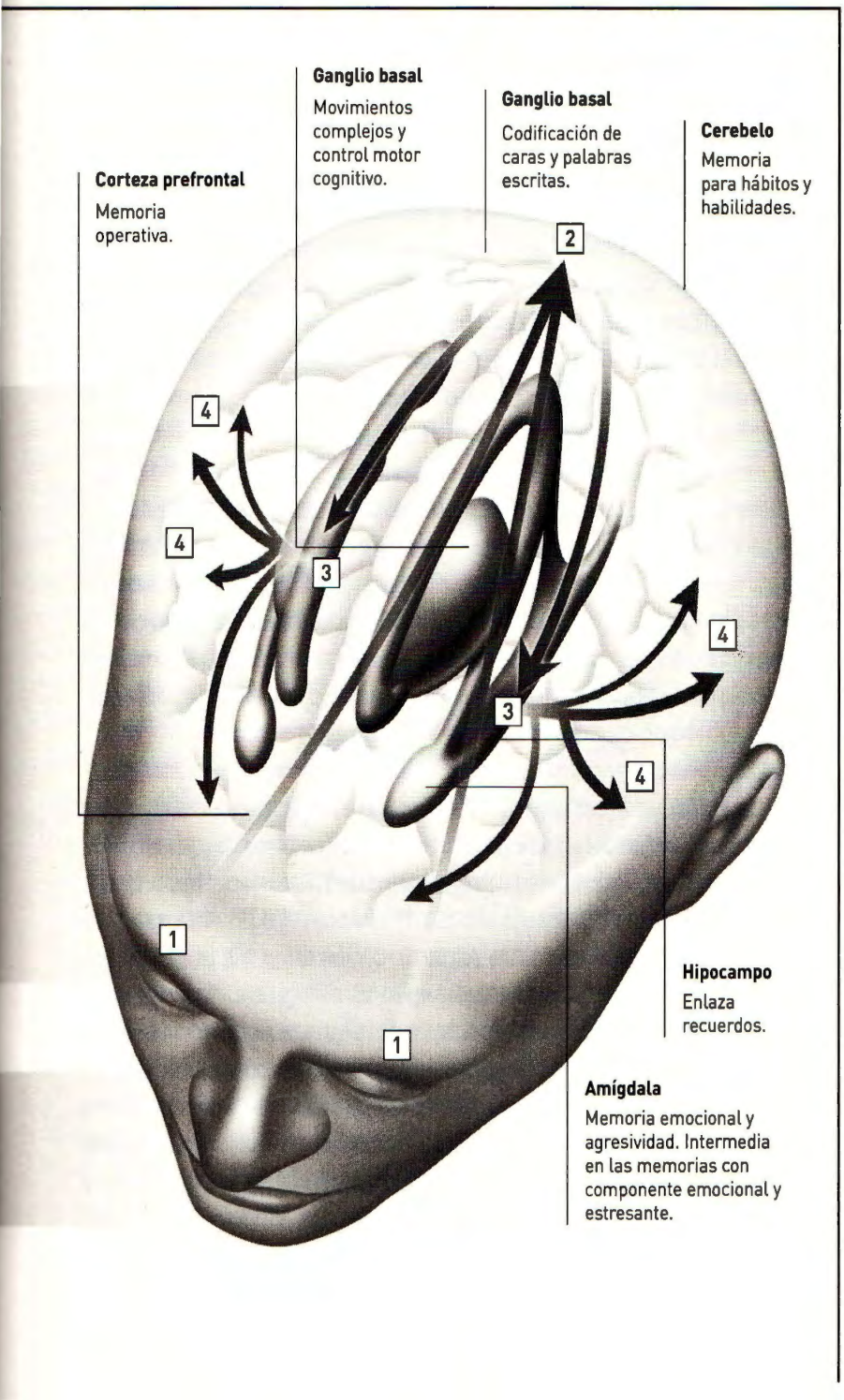
3 La repetición de la experiencia aumenta la fuerza de las conexiones sinápticas que, distribuidas en el cerebro, constituyen las memorias.



MEMORIA A LARGO PLAZO

Almacenamiento

4 Una vez se ha consolidado la información puede pasar a formar parte de la memoria a largo plazo y permanecer de forma duradera.


Ganglio basal
Movimientos complejos y control motor cognitivo.
Ganglio basal
Codificación de caras y palabras escritas.
Cerebelo
Memoria para hábitos y habilidades.
Corteza prefrontal
Memoria operativa.
2
4
4
3
4
3
4
1
1
Hipocampo
Enlaza recuerdos.
Amígdala
Memoria emocional y agresividad. Intermedia en las memorias con componente emocional y estresante.

retener información sobre eventos o pensamientos inmediatamente recientes hasta que se elabora una estrategia de respuesta. En contraste con la memoria a largo plazo, se borrará tras un breve lapso de tiempo. Distintas investigaciones han puesto de manifiesto que esta modalidad de memoria se asienta en la corteza prefrontal izquierda cuando el contenido de la memoria es verbal, y en la derecha cuando el contenido es espacial. Estudios más detenidos han revelado que esta memoria implica interacciones con diversos procesos mentales como la atención, la percepción o la motivación, así como la activación de otras regiones cerebrales. Actualmente se debate si es un sistema autónomo de memoria o si, por el contrario, representa una primera etapa en el almacenamiento a largo plazo que solo tendrá lugar si se dan las condiciones para su consolidación.

Por último, existe un tipo de aprendizaje que utiliza algunos de los mecanismos anteriores, pero en el que probablemente también operan sistemas más específicos. Se trata del aprendizaje social, entendido como el que resulta de la observación e imitación de las conductas grupales. Obviamente, no es innato, y es de especial relevancia en los humanos por nuestro marcado carácter social, aunque también ocurre en otras especies.

El aprendizaje social se concibió a principios del siglo XX, inspirado en los avances que se estaban desarrollando en los tipos de memoria descritos en este capítulo. Con el tiempo incorporó elementos desarrollados en el aprendizaje individual operante, como el papel del refuerzo, que en el caso de ser positivo llevaría a la persona a repetir una conducta. A partir de los años 60, el psicólogo canadiense Albert Bandura desarrolló el concepto, describiendo un modelo de aprendizaje donde la combinación de factores del entorno (sociales) y psicológicos influyen en la conducta. Según este modelo, existen tres requisitos para que las personas aprendan y modelen su comportamiento: retención (recordar lo que uno ha observado), reproducción (habilidad de reproducir la conducta) y motivación para querer adoptar esa conducta.

Un paso más en el estudio del aprendizaje social fue el hallazgo de las denominadas *neuronas espejo*, descubiertas, en 1996, por el neurocientífico italiano Giacomo Rizzolatti en la corteza premotora de los monos. Rizzolatti comprobó que estas neuronas se activan cuando los animales realizan una acción, pero también cuando ven al experimentador ejecutando la misma acción. Si las mismas neuronas que controlan un movimiento se activan al observar la conducta de otro, permitirán que el mono que está observando pueda después imitar la acción. Las técnicas de neuroimagen han demostrado que en los humanos también existen las neuronas espejo, a las cuales se les ha atribuido ser la base de la empatía, de la capacidad imitativa e incluso las precursoras del lenguaje gestual. Por lo tanto, su función en el aprendizaje social es clave, sin perjuicio de que existan otros mecanismos de aprendizaje implicados.

> El olvido no es la ausencia del recuerdo, sino el mejor aliado de la memoria, un dispositivo que permite al cerebro mantenerse ágil y ocupado.
>
> DIANE ACKERMAN

El aprendizaje social tiene un amplio campo de derivaciones, ya que cualquier estímulo o experiencia externa que induce condicionamiento de cualquier tipo procede del entorno y es, por tanto, social. Aunque el aprendizaje social pueda parecer más complejo que el condicionamiento instrumental, el concepto es esencialmente el mismo, con la diferencia de que en el aprendizaje social los estímulos son agregados. Por ejemplo, en el caso de los miembros de una confesión religiosa en la que se descansa un día de la semana, el estímulo es un agregado formado por la conducta del grupo y la respuesta es otro agregado que incluye la abstinencia de realizar ciertas actividades ese día; mediando, obviamente, distintos refuerzos, premios y castigos.

En definitiva, las distintas modalidades de memoria en su conjunto componen la función de la memoria, entendida como la con-

ducta que resulta de la experiencia. La fragmentación en tipos o modalidades deriva del interés de los investigadores por aislar paradigmas o modelos que permitan su abordaje experimental, más que de la naturaleza de la función, pues de hecho, las distintas modalidades se combinan en la práctica. Pero cuando en el siglo XX se dispuso de biología molecular, los investigadores iniciaron el análisis de los fundamentos mínimos de la memoria. Así, en el capítulo siguiente se abordará cómo es el sustrato físico del aprendizaje y de la memoria, detallando los mecanismos moleculares que actúan en las neuronas y que constituyen el verdadero material con el que se fabrican los recuerdos.

03

LA NATURALEZA FÍSICA DE LOS RECUERDOS

La memoria se almacena en las neuronas, pero ¿de qué modo? ¿Cuál es el material que conforma nuestros recuerdos? Las investigaciones muestran que existe un conjunto de mecanismos de señales moleculares que los humanos compartimos con otros seres más primitivos y que forman el sustrato de nuestra memoria.

En el capítulo anterior iniciamos la disección de la memoria, desagregándola en distintos bloques como las piezas de un puzle que una vez completado nos da el panorama general de la conducta aprendida. Gracias a la combinación de técnicas, vamos disponiendo de una imagen consistente que refleja la distribución de los procesos de aprendizaje y memoria en distintas regiones del cerebro que actúan sinérgicamente. Se trata de regiones del cerebro pobladas por millones de neuronas densamente interconectadas tanto con otras próximas como remotas. Pero esta disección solo se puede completar profundizando en los componentes celulares, las neuronas, para indagar en los mecanismos moleculares y en una propiedad característica de estas células, su conectividad.

Al final, el objetivo es disponer de una descripción de los distintos niveles de la memoria que posibilite tanto su comprensión como el desarrollo de herramientas para uso terapéutico en enfermedades y, tal vez, para potenciar las capacidades humanas. Se trata de un objetivo en el que se están realizando grandes progresos, y ello incluso a pesar de su complejidad, especialmente por dos razones:

en primer lugar, el pequeño tamaño de las células, lo que requiere metodologías moleculares que tardaron en desarrollarse; en segundo lugar, por tratarse de un problema de ingeniería inversa: una vez conocidos los elementos constitutivos elementales de un sistema, se suscita el problema de ensamblarlos para reconstruir la realidad funcional. Y es que en sistemas complejos como los biológicos, al poner las piezas juntas, no necesariamente emerge la realidad como un sistema autoensamblado. La razón es que no basta con conocer los componentes, sino que también se precisa saber su ubicación en el espacio y en el tiempo. El interior de las neuronas está compartimentado y los componentes no se disponen al azar. A su vez, las secuencias metabólicas se regulan en función de las necesidades celulares en cada momento; continuamente se expresan y reprimen genes que modifican el contenido de la célula según las demandas a las que cada neurona está expuesta. Tampoco las células son realidades estáticas, sino que cambian y envejecen.

Para sortear estos inconvenientes, la atención de los investigadores se ha centrado, por un lado, en descubrir las bases moleculares de la memoria a corto y a largo plazo, ya que son mecanismos diferentes; en la primera se modifican moléculas preexistentes, mientras que en la memoria a largo plazo se requiere la producción de moléculas nuevas. Esta aproximación se ha materializado fundamentalmente en modelos simples de invertebrados. Y, por otro lado, en plantearse si los hallazgos en esos modelos simples son extensibles a sistemas superiores, y por consiguiente si se podrá enunciar una teoría general de la memoria.

LAS BASES MOLECULARES DE LA MEMORIA A CORTO PLAZO

Fue el electrofisiólogo de origen checo Ladislav Tauc quien, a mediados del siglo XX, consideró la posibilidad de que fuera de utilidad

el estudio de modelos simples para alumbrar el camino a seguir en la investigación molecular de la conducta humana. La idea de Tauc partía de la base que hemos expuesto en los capítulos anteriores, y que se denomina *principio de conservación de las funciones en la evolución*. Este principio supone que animales más primitivos exhiben funciones que son los primordios de las de animales más evolucionados, como nosotros. Y estas funciones se desarrollan supuestamente a partir de mecanismos equiparables. Otra cosa es que la complejidad de nuestros cerebros haya aumentado, pero esto no implica necesariamente que los mecanismos moleculares subyacentes hayan cambiado. Si el principio se cumple, se podrá avanzar más deprisa en animales más sencillos, y los resultados podrán extrapolarse a otros más complicados. Si estas hipótesis son ciertas, la investigación con las neuronas grandes y fácilmente identificables de los invertebrados podría proporcionar claves relevantes, trazando el camino a seguir en el estudio de las bases de la conducta humana.

En una ocasión, Tauc viajó a Estados Unidos para impartir un seminario en los Institutos Nacionales de la Salud en Bethesda (Maryland). En su charla explicó su hallazgo de que el molusco marino *Aplysia* mostraba una modalidad de aprendizaje simple, la habituación que ya conocemos. Entre el público se encontraba un joven estudiante posdoctoral, Eric Kandel, preocupado por comprender las bases biológicas de la conducta humana. Kandel intuyó que la apuesta de Tauc iba en la dirección correcta y optó por seguirla. Tras el seminario, Kandel solicitó a Tauc poder investigar con él en su laboratorio de París, a lo que el checo accedió. Kandel permaneció en Francia durante un año, y a su vuelta a Estados Unidos inició una brillante trayectoria en el estudio del comportamiento de *Aplysia* que culminaría con la concesión del premio Nobel en 2000.

El estudio de *Aplysia* inauguró la etapa de investigación en modelos simples buscando trazas o huellas de memoria. La hipótesis subyacente es que el cambio conductual que significa la memoria debe dejar rastro en forma de cambios moleculares responsables

de los cambios en la excitabilidad de las neuronas implicadas. La gran ventaja de esta especie (y de otros invertebrados) es que su sistema nervioso es relativamente muy sencillo: está constituido por varios ganglios formados por neuronas de gran tamaño que se pueden identificar y que controlan respuestas simples. Esto facilita enormemente realizar manipulaciones experimentales para analizar comportamientos sencillos, algo que resulta prácticamente imposible en animales superiores.

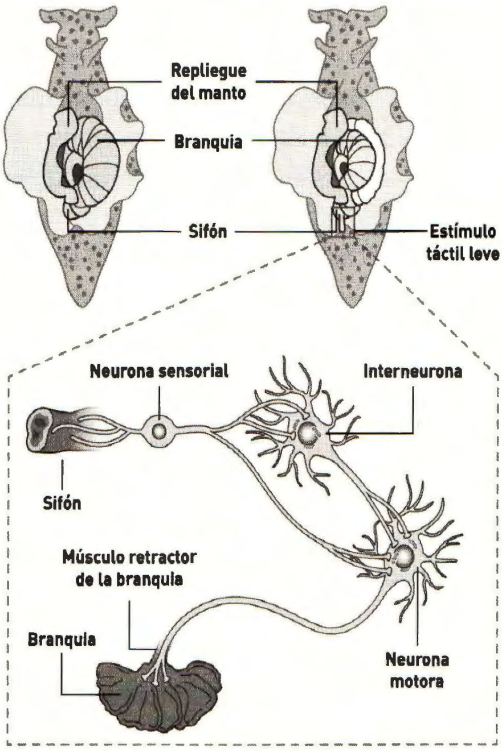
Aplysia tiene en su región dorsal un manto carnoso que recubre las branquias y una estructura tubular llamada *sifón* que expulsa agua. La estimulación táctil tanto de la branquia como del sifón induce su retracción, una reacción que también se produce al tocar la cola del animal. El reflejo se produce mediante una red neural muy simple consistente en una neurona sensorial que a través de una interneurona proyecta sobre una neurona motora que controla los músculos responsables de la retracción. Parece que este esquema se repite en toda la escala animal como mecanismo de respuesta a estímulos potencialmente dañinos (fig. 1).

Pero si el estímulo se aplica repetitivamente y no conduce a una agresión, la respuesta se reduce; se dice que el animal se habitúa.

La correlación entre actividad nerviosa y habituación puede estudiarse mediante un montaje experimental consistente en la inmovilización de un animal al que se practica una apertura en el cuello que expone su ganglio abdominal, permitiendo el registro electrofisiológico.

Así se ha comprobado que la aparición de la habituación coincide con una reducción en el número y frecuencia de los potenciales de acción evocados en las motoneuronas que controlan la posición de la branquia. Igualmente, se ha comprobado que la habituación se correlaciona con una reducción en la amplitud de los potenciales sinápticos excitadores registrados en las mismas motoneuronas. Sin embargo, no se ha podido comprobar ninguna alteración en la actividad de las neuronas sensoriales, ni en la eficacia de la

Fig. 1



Reflejo de retracción en *Aplysia*. Se observa cuando se aplica un estímulo mecánico al sifón o a la branquia induciendo su retracción.

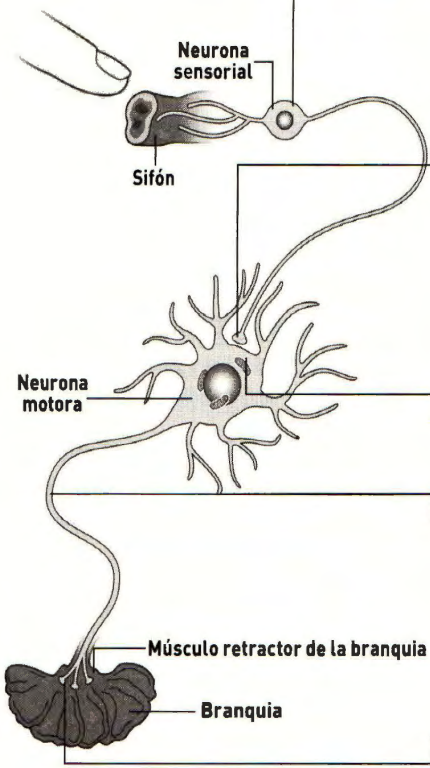
acción de las motoneuronas sobre los músculos. Por tanto, la modificación debe tener lugar en las sinapsis que actúan sobre las motoneuronas. Estos datos se han confirmado usando una preparación *in vitro*, consistente en el ganglio aislado en el que la estimulación táctil se simula mediante un pulso eléctrico y la respuesta motora se estima en términos de la respuesta de las motoneuronas. En el primer capítulo vimos que la sinapsis es un microórgano compartido por dos neuronas, la que lleva la información o presináptica,

y la que la recibe o postsináptica. La identificación del lugar (pre o postsináptico) donde se producen los cambios es relevante para orientar en esa dirección estudios más detallados, y esto es lo que hicieron Kandel y sus colaboradores, constatando que se producía una reducción en la liberación de neurotransmisores; por tanto, que la modificación era presináptica. Esta disminución resultó ser consecuencia de una reducción en la entrada de iones de calcio a las neuronas presinápticas. De este mecanismo simple se dice que es homosináptico: las neuronas presinápticas que canalizan la respuesta son las mismas que cambian con el aprendizaje.

En resumen, la estimulación repetida de las neuronas sensoriales implica una reducción en la entrada de calcio que supone una liberación cada vez menor de neurotransmisor al espacio sináptico. Por tanto, cada vez el efecto postsináptico es menor, los potenciales sinápticos excitadores son cada vez de menor amplitud y, en consecuencia, se reduce la activación de la motoneurona, lo que a su vez tendrá menos efecto sobre el músculo inervado (fig. 2). El descubrimiento de esta secuencia fue un paso de gigante porque permitió explicar una conducta en términos neuronales y concretamente sinápticos, confirmando las hipótesis propuestas.

El éxito anterior ha conducido a ampliar las investigaciones a la sensibilización, el fenómeno opuesto a la habituación, consistente en el aumento de una respuesta motora como consecuencia de la acción de un estímulo molesto. Este tipo de aprendizaje no asociativo fue también observado en *Aplysia*, consistiendo en un incremento en el reflejo de retracción de la branquia y del sifón cuando se aplican pequeñas descargas eléctricas en la piel de la cabeza o de la cola. Las bases celulares de la sensibilización se han estudiado de forma parecida a la habituación: se practica al animal un orificio que permite acceder y registrar electrofisiológicamente el ganglio abdominal. Estos estudios se han reproducido en ganglios aislados, estudiando la liberación de neurotransmisor y los mecanismos iónicos subyacentes. En conjunto se ha observado que la sensibilización

Fig. 2



1 Al producirse la habituación los receptores de la neurona sensorial continúan detectando el estímulo y generando potenciales de acción.

2 Los cambios derivados de la habituación se producen en la sinapsis de la neurona sensorial en la que gradualmente entra menos calcio con la consecuencia de que se produce menor liberación de neurotransmisor al espacio sináptico.

3 El efecto sobre la neurona motora postsináptica es cada vez menor.

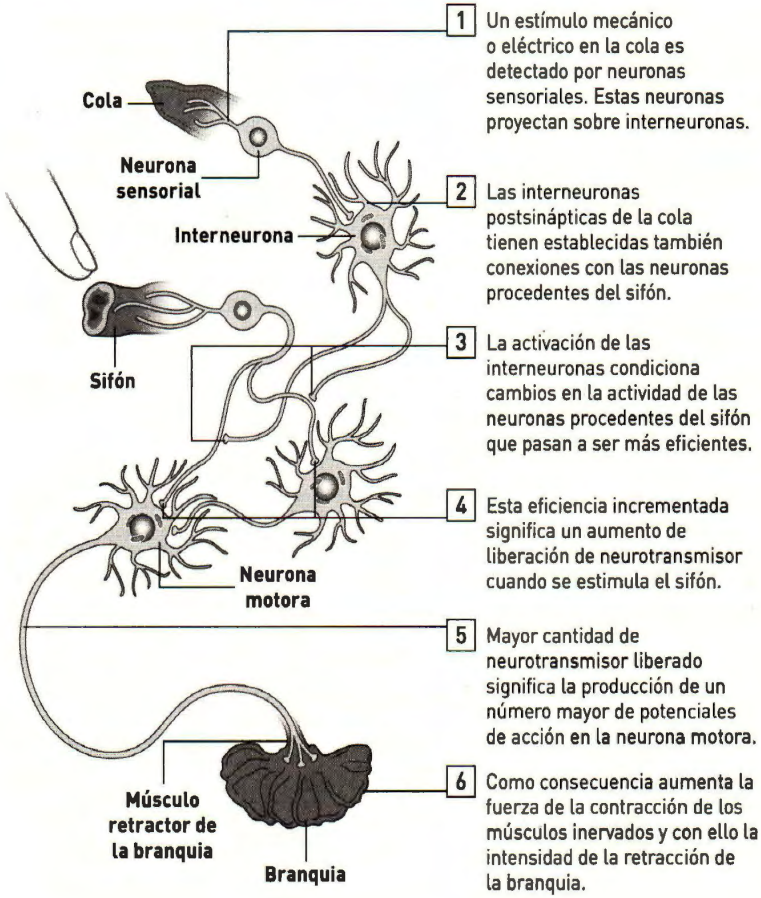
4 En cadena tendrá lugar una producción menor de potenciales de acción en la neurona motora postsináptica que, asimismo, conducirán a una menor liberación de neurotransmisor sobre las células musculares que producen la retracción.

5 Cada vez la respuesta de retracción es menor.

Habituación en *Aplysia*. El estímulo repetido de la branquia o del sifón produce cada vez una respuesta menor a medida que el animal aprende que estos estímulos no tienen consecuencias dañinas.

lleva emparejada una facilitación (aumento de la excitabilidad) de las neuronas presinápticas que alimentan a las motoneuronas ejecutoras del reflejo. Aparentemente se trata de un proceso simétrico al observado en la habituación; sin embargo, las trazas responsables de la modificación del reflejo son distintas, más que antagónicas (fig. 3).

Fig. 3



Sensibilización en *Aplysia*. Un estímulo mecánico o eléctrico en la cola produce una respuesta inicial de retracción de la branquia. Sucesivos estímulos aumentan la magnitud de la respuesta de retracción.

Esto puede intuirse si se revisa la mecánica de ambos fenómenos: la habituación tiene lugar estimulando la misma región sobre la que se observa el efecto, ya sea la branquia, el sifón o la cola. En el caso de la sensibilización, el reflejo de retracción de la branquia y/o del sifón

aumenta al estimular la piel de la cabeza o de la cola. Por tanto, no es de extrañar que haya otras neuronas implicadas, aparte de las responsables del reflejo. De hecho, se ha observado que el estímulo sensibilizador/facilitador no es capaz de activar las neuronas sensoriales implicadas en el reflejo. Se ha concluido que este fenómeno debe tener naturaleza heterosináptica involucrando diferentes neuronas, en contraste con el carácter más simple, homosináptico, de la habituación.

Al llegarse a la conclusión de que la sensibilización se basa en un cambio en la excitabilidad, el siguiente paso es indagar en los mecanismos subyacentes a ese cambio. Se ha comprobado que el efecto depende del neurotransmisor serotonina, que activa una cadena de cambios en el interior de la neurona. El primero de estos cambios es la producción de una molécula que actúa como mensajera, el monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). Este a su vez activa otro mensajero llamado *proteincinasa* A (PKA). La PKA es una enzima cuya acción consiste en fosforilar otras moléculas, es decir, añadirles un grupo químico denominado *fosfato*, que contiene fósforo. En este caso, la PKA fosforila una proteína de la membrana neuronal que actúa como un canal para el paso de iones de potasio entre el interior y el exterior de la célula. Estos canales iónicos controlados por la serotonina reciben el nombre de canales S. Al fosforilarse por acción de la PKA, los canales S se cierran y se impide el flujo de potasio, lo que provoca el aumento de excitabilidad.

Este nuevo descubrimiento significó otro paso de gigante por el papel que cierto tipo de reacciones químicas tiene en la biología: las fosforilaciones. Muchas moléculas biológicas pueden existir en dos estados, no fosforiladas y fosforiladas. Este cambio actúa como un interruptor que regula el funcionamiento de esas moléculas. Mientras su activación no es necesaria, permanecen defosforiladas (no fosforiladas) en situación de reserva. Pero cuando deben actuar, se lanza una señal de activación que les añade un grupo fosfato y las convierte en activas. Las enzimas responsables de fosforilar a otras moléculas se conocen genéricamente como *cinasas*. Este estado

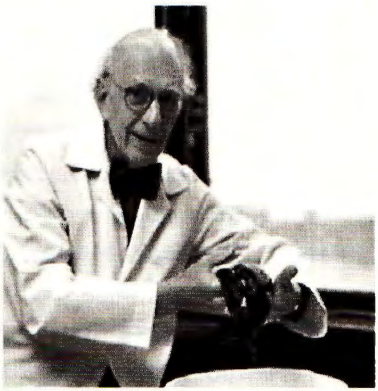
activo se mantiene hasta que otra señal les quita el grupo fosfato, devolviéndolas a la reserva.

Hay que observar que las reacciones químicas son muy rápidas, pero muchos procesos biológicos se dan en escalas temporales más largas. Nos sirve como ejemplo el caso que estamos analizando: la liberación de serotonina produce un incremento en la excitabilidad al alterarse los canales S. Pero la serotonina, como cualquier neurotransmisor, posteriormente se elimina del espacio sináptico. La naturaleza se mueve en una situación de compromiso al utilizar las sinapsis químicas como elemento de comunicación intercelular: para que esta comunicación sea selectiva y específica, debe ser rápida, y el neurotransmisor debe ser eliminado del espacio sináptico. Es exactamente lo que sucede en el control de la contracción de los músculos: el neurotransmisor debe estar en las sinapsis durante el tiempo estrictamente necesario para que el músculo se contraiga. Pero una vez ejecutada una contracción, el músculo debe relajarse. Y ello se consigue mediante mecanismos de eliminación de los neurotransmisores del espacio sináptico. ¿Cómo explicar un efecto como la sensibilización u otros que se mantienen en el tiempo? Hace falta disponer de mecanismos que superen la escala instantánea de los sucesos químicos.

En este dilema, el grupo de Kandel observó la activación de la PKA en la sensibilización, explicando el sostenimiento del efecto al menos en la escala de minutos. Con posterioridad aparecieron en el escenario otras cinasas, particularmente la proteincinasa C (PKC), más apta para mediar efectos sostenidos. La investigación en esta enzima ha revelado que activadores de la PKC son capaces de inducir sensibilización, así como que la serotonina puede también activar la PKC en *Aplysia*. En consecuencia, se acepta que la activación de PKC puede ser también un mecanismo implicado en la retención de memoria en este modelo.

El éxito obtenido con los resultados en *Aplysia* ha conducido a explorar si es posible también lograr un condicionamiento clásico e instrumental con resultados positivos. En este caso, se aplica un es-

> ERIC KANDEL, EL PIONERO DEL ESTUDIO MOLECULAR DE LA MEMORIA



— Kandel con un ejemplar de *Aplysia* un año antes de recibir el Nobel.

Hasta mediados del siglo XX, los mecanismos moleculares de la memoria eran desconocidos por la dificultad de trabajar con las neuronas de los mamíferos, pequeñas y muy numerosas. Fue el neurocientífico Eric Kandel quien comenzó a elucidar las bases moleculares del aprendizaje, lo que le valdría el premio Nobel en 2000. Judío nacido en Viena en 1929, desarrolló su carrera en Estados Unidos, donde estudió Medicina y se interesó por el funcionamiento del cerebro. Kandel recogió las ideas de Ladislav Tauc sobre la potencialidad de los invertebrados como modelos de estudio de funciones complejas. Tauc había adoptado la propuesta del genetista alemán Richard Benedict Goldschmidt según la cual los ganglios de los invertebrados contenían neuronas grandes e identificables, cuyas propiedades podían estudiarse más fácilmente y podían ser de aplicación también en animales más evolucionados como los mamíferos. Esta teoría era aventurada para la época, pero se ha revelado cierta y fue la clave de los éxitos de Kandel, que logró definir los mecanismos de señalización molecular responsables del aprendizaje en la babosa de mar *Aplysia*. Los experimentos de Kandel confirmaron la idea de Ramón y Cajal de que la memoria se asienta en las interacciones entre las neuronas, y apoyaron la teoría de Hebb según la cual la descarga contingente de las neuronas debería dar lugar a un incremento en su eficacia. En conjunto, el trabajo de Kandel sentó las bases para comenzar a formular una teoría general unificada de la memoria, tanto al nivel celular como al de los circuitos distribuidos que trabajan en paralelo.

tímulo leve en la branquia como estímulo condicionado (EC) (que produce una pequeña retracción de la misma) emparejado a una fuerte descarga eléctrica en la cola como estímulo no condicionado (EI), lo que produce una fuerte retracción de la branquia como respuesta no condicionada (RI). El resultado es una intensificación del reflejo de retracción de la branquia como respuesta a la estimulación leve, que pasa a producir una fuerte retracción del tipo de la RI. El mecanismo se parece bastante al de la sensibilización: consiste en una facilitación heterosináptica mediada por la modificación duradera de la presinapsis liberadora de serotonina que igualmente produce síntesis de AMPc, activación de PKA y fosforilación de proteínas, entre ellas los canales S, pero las vías nerviosas son específicas de este tipo de aprendizaje.

En conjunto, la investigación en *Aplysia* ha producido, en primera instancia, una confirmación de la existencia de las trazas de la memoria y de su papel en la regulación específica de la excitabilidad de las neuronas implicadas en la adquisición del aprendizaje y de la memoria a corto plazo.

Se han obtenido resultados parecidos a los de *Aplysia* con otros modelos simples, entre los que destaca otro molusco marino, *Hermissenda crassicornis*. Esta especie tiene la ventaja de ser más apropiada para el estudio del aprendizaje asociativo ante ciertas limitaciones del modelo de *Aplysia*. Estas limitaciones consistían en que las modalidades de aprendizaje originalmente conocidas en *Aplysia* eran no asociativas: habituación y sensibilización. Solo veinte años después de los primeros estudios con *Aplysia* se comprobó que también era capaz de exhibir aprendizaje asociativo, pero consistente en un aumento de la respuesta condicionada y no una respuesta nueva. El neurocientífico estadounidense Daniel L. Alkon observó una singularidad anatómica fascinante en *Hermissenda*: su sistema nervioso, como es general en los invertebrados, consiste en un anillo de ganglios en cuya proximidad se encuentran los ojos y unos órganos sensoriales llamados *vesículas estatocísticas* que informan al cere-

bro de la posición espacial. Por tanto, era posible aplicar estímulos a ambos órganos sensoriales y examinar si se producía una respuesta asociativa. Analizando la conducta del molusco, observó que un estímulo luminoso le hacía expandir el pie para moverse hacia la la fuente de luz. En cambio, las turbulencias en el agua motivaban la retracción y el animal se quedaba inmóvil, como agarrándose a la superficie para evitar ser propulsado. A partir de esta observación, Alkon ideó un montaje experimental con un viejo tocadiscos en cuyo eje dispuso una luz y, a modo de radios, unos tubos rellenos de agua marina conteniendo a los moluscos. En condiciones de control, con el tocadiscos parado, al encender la luz los *Hermissenda* se dirigían hacia ella. Con la luz apagada, si se hacía girar el tocadiscos (es decir, si se imprimía una aceleración capaz de estimular los estatocistos), los animales retraían su pie, aferrándose a la base de los tubos. Cuando se emparejaban los dos estímulos en una secuencia apropiada, con la luz precediendo a la rotación, aparecía una respuesta nueva opuesta a la producida solo por la luz: los animales retraían el pie y se aferraban a la base como si estuvieran respondiendo a la aceleración. Puede decirse que los *Hermissenda* habían aprendido a predecir que la presencia de luz antecedía a la de la aceleración, por lo que respondían al primer estímulo con la respuesta propia del segundo. A partir de estas observaciones, Alkon desarrolló una línea paralela equivalente a la de Kandel en *Aplysia*, observando en este caso que los cambios eran postsinápticos, también asociados a la acción de un neurotransmisor, el GABA, e implicando la fosforilación de varias proteínas por la PKC; entre ellas, un canal de potasio que tenía el efecto de aumentar la excitabilidad de las neuronas.

Los hallazgos en estos y otros modelos simples parecen confirmar la existencia de procesos moleculares homólogos que sustentan la memoria a corto plazo en especies distintas. Esta conclusión está lejos de ser definitiva, pero el hecho es que disponemos de una acumulación muy relevante de observaciones experimentales apuntando en esa dirección.

LAS BASES MOLECULARES DE LA MEMORIA A LARGO PLAZO

Los mecanismos descritos en el apartado anterior explican la memoria a corto plazo mediante procesos que tienen lugar en la membrana que rodea a las células y en el citoplasma, el espacio intracelular que rodea al núcleo. Como hemos visto, la huella física de este tipo de memoria consiste en proteínas que se modifican. Pero las proteínas no perduran indefinidamente, sino que su vida media oscila entre horas y días. En las células existe un proceso cíclico de renovación por el que las proteínas viejas se reciclan, siendo sustituidas por nuevas copias sintetizadas a partir de la información contenida en los genes, custodiados en el núcleo de la célula. Pero si estas proteínas frescas no han sufrido las modificaciones inducidas por las cascadas de señales del aprendizaje, ¿cómo es posible que exista la memoria a largo plazo? Según lo ya visto, la memoria debería quedar borrada con el *turnover* de las proteínas.

Sin embargo, es obvio que la memoria a largo plazo existe, por lo que es necesario justificarla con otra clase de mecanismo molecular que no sea efímero, que sea capaz de perdurar a lo largo del tiempo. Para encontrar este mecanismo hay que sumergirse más profundamente hasta el núcleo de la célula. En apariencia, solo grabando la memoria de algún modo en el material genético se lograría su pervivencia durante largos períodos, incluso durante toda la vida del individuo. Pero ¿es posible que la huella física de la memoria a largo plazo se imprima en el ADN?

Durante mucho tiempo fue un dogma que ese material genético se conservaba en el interior celular sin sufrir modificaciones, conservando la herencia y la capacidad para ordenar la síntesis de proteínas que permiten la supervivencia de la célula en el tiempo. Ha sido duradera la creencia de que este material genético solo se alteraba bajo el influjo de las radiaciones ionizantes, con la consecuencia de

producir cáncer. No parecía tener sentido que el almacén de instrucciones para construir nuestros organismos pudiera alterarse por la memoria. Pero tampoco tenía sentido la existencia de la memoria a largo plazo sin el concurso del material genético generando proteínas modificadas por el aprendizaje, no renovables por el periódico recambio proteico. La predicción especulativa de que podía ser así la hizo el biólogo estadounidense Richard Charles Lewontin en su libro *La triple hélice*. En esta obra desafiaba la visión determinista genética, consistente en que nuestro fenotipo, o rasgos observables, venía establecido exclusivamente por nuestra dotación genética. Lewontin postulaba una tercera hélice complementaria a la doble del ADN, constituida por el ecosistema y la experiencia.

> El estudio de la memoria a largo plazo nos ha hecho descubrir el extenso diálogo entre la sinapsis y el núcleo, y el núcleo y la sinapsis.
>
> ERIC KANDEL

Pero el camino para demostrarlo ha sido espinoso. La hipótesis de partida era que, para producirse cambios duraderos en mecanismos celulares, hace falta que se modifique el material genético. De otra manera, un cambio dado no podría prolongarse más allá del tiempo de recambio proteico. Esta aproximación neurogenética llevó a la realización de una serie de experimentos pioneros con el gusano planaria, que aparentemente revelaron cambios en el material genético con el aprendizaje. Los autores de estos experimentos pensaron que ese material genético modificado podría expresarse en otros sujetos, por lo cual alimentaron a otros gusanos con extractos de aquellos que habían sido entrenados. Sorprendentemente, publicaron pruebas de que los animales alimentados con extractos parecían comportarse como si hubieran sido entrenados. El mismo tipo de experimentos se realizó con mamíferos, dando lugar a similares conclusiones. Estos hallazgos levantaron una gran expectación, y un no menor escepticismo que

condujo a una iniciativa internacional destinada a intentar replicar los resultados de forma independiente en distintos laboratorios. El desenlace fue decepcionante: los resultados eran irreproducibles. Hoy esta primera aproximación neurogenética tiene el carácter de mera anécdota, pero ilustra bien la dificultad de investigar experimentalmente temas como el que tratamos en este capítulo, donde la manipulación experimental (comportamiento) está relativamente alejada de los efectos que se trata de evidenciar en el laboratorio (niveles celulares y moleculares); hay toda una serie de pasos intermedios que pueden dar lugar tanto a la observación de hechos irrelevantes o contingentes (epifenómenos) como al enmascaramiento de hechos realmente sustanciales a la hora de establecer una relación causal entre el entrenamiento y las trazas estudiadas en el laboratorio.

Con este antecedente, no es de extrañar que la aproximación neurogenética, por mucho sentido común que tuviera su hipótesis de base, viera enlentecido su progreso. Ello no fue obstáculo para que el neurocientífico israelí Yadin Dudai intentara profundizar en los mecanismos genéticos de la memoria, tras describirse en 1974 que la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster* era capaz de aprender. En efecto, se descubrió que estas moscas eran capaces de discriminar olores y de exhibir cierta modalidad de aprendizaje asociativo olfatorio. Esto se estudia con un montaje experimental relativamente simple, consistente en un receptáculo con dos extensiones laterales. En cada extensión se dispone un olor distinto, de modo que cuando las moscas entran en una de las dos extensiones reciben una descarga eléctrica, mientras que al entrar en la otra extensión no les sucede nada. Por este procedimiento, las moscas aprenden a asociar un olor con la descarga eléctrica y evitan entrar en la extensión correspondiente. Cuando Dudai se planteó el problema, el contexto científico era el apropiado: la biología molecular estaba en plena expansión y el interés de la comunidad científica se había centrado en el modelo simple de *Drosophila*, que permitía

el conocimiento detallado de su genética. Por tanto, la estrategia consistió en aprovechar la abundante información disponible sobre la genética de esta mosca para estudiar los efectos del aprendizaje. Para ello, Dudai produjo líneas de moscas con mutaciones en el cromosoma sexual X. El primer mutante aislado fue el *dnc*, de *dunce* o «tonto», y posteriormente se produjeron otros como el *amn* («amnésico») y varios con nombres basados en vegetales: *cab* (de *cabbage*, «col»), *rut* (de *rutabaga*, una especie de nabo) y *tur* (de *turnip*, «nabo»). Estos mutantes no solo muestran dificultad para aprender a asociar los olores a las descargas eléctricas, sino también para aprender otras tareas.

> La memoria, en cierto sentido, es la suma de todos los genes de la memoria.
>
> TIM TULLY

El modelo de *Drosophila* es poco apropiado para proporcionar información sobre los mecanismos de la memoria, porque el sistema nervioso de este animal es muy compacto y, por tanto, difícilmente accesible al análisis electrofisiológico. Sin embargo, las técnicas bioquímicas y de biología molecular han revelado que los mutantes presentan lesiones en los mecanismos de las moléculas mensajeras. Así, se ha podido observar que los mutantes *dnc* tienen reducida e incluso anulada la actividad de una enzima llamada *fosfodiesterasa* que degrada el AMPc. Por su parte, en la mutación *rut* hay una reducción del 25% de la actividad de otra enzima, la adenilato ciclasa, encargada de la producción de AMPc, mientras que la mutación *tur* afecta a una variedad de mensajeros. Se trata de secuencias de activación en cascada del tipo de las observadas en el aprendizaje a corto plazo, corroborando los datos obtenidos en moluscos y abriendo la perspectiva temporal a largo plazo, ya que la base genética implica efectos duraderos. Es interesante advertir que, si bien en los mismos mutantes se encuentran afectadas diversas modalidades de aprendizaje, el resto del comportamiento de los animales parece razonablemente normal.

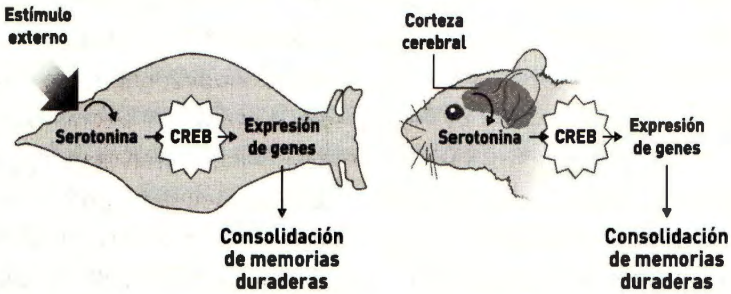
Este detalle sugiere que los mecanismos afectados no implican alteraciones estructurales en el procesamiento de información, sino en su capacidad de expresar tipos selectivos de aprendizaje, una situación similar a la que destacábamos en el capítulo anterior relativa a los pacientes amnésicos.

La clave de la participación de los genes en el proceso de la memoria a largo plazo reside en que algunas secuencias de activación de mensajeros en cascada llevan un mensaje hasta el núcleo celular. El resultado de este mensaje es la activación o inhibición de ciertos genes, que de este modo comienzan a producir proteínas o dejan de hacerlo. Este control de la actividad de los genes suele ejercerse a través de unos mensajeros especializados llamados *factores de transcripción*, que reciben la información de la cascada de señales y se unen físicamente al ADN en lugares concretos para regular así el funcionamiento de los genes. Uno de estos factores de transcripción tiene un papel relevante en la memoria. Se trata de CREB, siglas en inglés de *cAMP responsive element binding protein*, o proteína de unión al elemento de respuesta al AMPc. Como indica su nombre, CREB se activa en respuesta al AMPc, y a su vez provoca la activación de ciertos genes.

Originalmente, CREB se descubrió en procesos fisiológicos muy distintos de la memoria, relacionados con la hormona del crecimiento. Pero en el laboratorio de Kandel, el portugués Alcino José Silva ha realizado experimentos que muestran la implicación de CREB en la memoria a largo plazo tras el condicionamiento asociativo en *Aplysia*. Estos hallazgos se han extendido a otras especies como la mosca *Drosophila*, ratones y ratas, demostrando que la activación de genes mediada por CREB es necesaria en los procesos de memoria a largo plazo, pero no a corto, y que la activación de CREB aumenta la excitabilidad. Aún más, se ha descubierto que CREB participa también en otras formas complejas de memoria, como la espacial y la social, sugiriendo que esta molécula podría ser un modulador universal de la formación de memorias.

> CREB, EL GUARDIÁN DE LA MEMORIA A LARGO PLAZO

La memoria a corto plazo se establece en las sinapsis como respuestas a la liberación de neurotransmisores que activan cascadas de señales capaces de modificar temporalmente el funcionamiento de las neuronas. Pero estos cambios son de duración limitada y solo explican la memoria a corto plazo ya que cualquier aprendizaje se borraría con el reciclado natural de las proteínas al cabo de horas o días. Para explicar uno de los misterios de la memoria, la conservación de recuerdos distantes en el pasado, los científicos comenzaron a especular con la posibilidad de que los recuerdos pudieran transferirse al material genético, para que las proteínas renovadas pudieran así llevar consigo las memorias almacenadas. El enigma comenzó a resolverse cuando se comprobó que las cascadas de señales disparadas en la célula por el aprendizaje pueden activar ciertas proteínas llamadas *factores de transcripción*, que se unen al ADN de los cromosomas para regular la actividad de los genes. En concreto, se ha descubierto que el registro de la memoria a largo plazo depende del factor de transcripción CREB, que se activa en respuesta a la acción de los neurotransmisores y que pone en marcha ciertos genes destinados al desarrollo de nuevas conexiones sinápticas.



— La identificación del papel de CREB desde el invertebrado *Aplysia* (izquierda) a vertebrados como el ratón (derecha) sustenta su implicación en una teoría general de la memoria como responsable de los recuerdos duraderos.

El descubrimiento del papel de CREB en *Aplysia* cerró un círculo al demostrar que este molusco podía ser un modelo general para la memoria, tanto a corto como a largo plazo, en el que podían definirse relaciones causales desde las moléculas a las neuronas y desde estas a la conducta.

DE LOS ANIMALES SIMPLES A LOS SUPERIORES: LA POTENCIACIÓN A LARGO PLAZO

Los experimentos anteriores representaron un gran éxito en la comprensión de la memoria de *Aplysia*; pero evidentemente, comprender cómo funciona la memoria de un molusco no es el objetivo final de los investigadores. Los estudios en *Aplysia* tienen sentido si verdaderamente alumbran el camino de la investigación en animales superiores; de lo contrario, si sus mecanismos fueran distintos, los hallazgos obtenidos no pasarían de ser una curiosidad interesante. Por tanto, es preciso confirmar si los experimentos en modelos simples dan claves reproducibles en sistemas superiores, confirmando así el principio de la conservación evolutiva de las funciones, o si el proceso evolutivo ha dado lugar a nuevos mecanismos, en cuyo caso los hallazgos en modelos simples habrían sido un intento fallido.

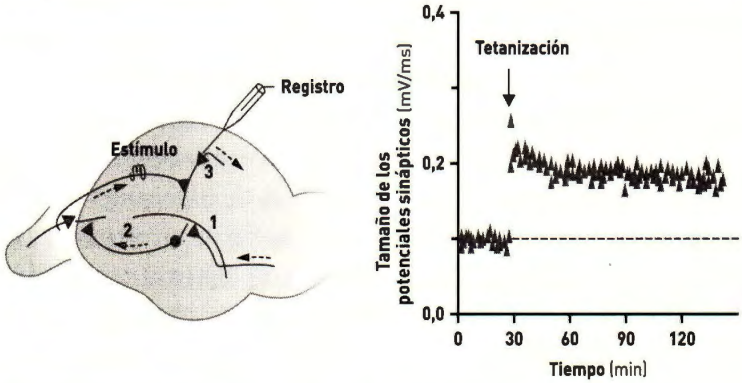
En las investigaciones para comprender cómo funciona la memoria en los vertebrados ha desempeñado un papel importante el estudio del hipocampo. Se trata de una parte de la corteza cerebral caracterizada por ser filogenéticamente más antigua; la más moderna se compone de seis capas celulares, mientras que el hipocampo solo contiene tres. En las lagartijas, toda la corteza cerebral se parece a nuestro hipocampo, pero los humanos hemos desarrollado nuestro cerebro mediante el crecimiento en la evolución de una corteza más compleja. Esta simplicidad de la corteza hipocampal de la lagartija condujo a que originalmente se utilizara como

modelo simplificado. A esta razón se unió la facilidad técnica de extraerla y la observación de su relevancia en enfermedades como la de Alzheimer, que vinculaban el hipocampo con la memoria.

En este sistema, el hipocampo, dos electrofisiólogos, el británico Timothy Bliss y el noruego Terje Lømo, realizaron un hallazgo casual trabajando con rodajas o secciones de hipocampo. Ambos investigadores descubrieron que la aplicación de un estímulo eléctrico produce una respuesta sináptica de un determinado tamaño o amplitud, pero que si se aplica una descarga tetanizante (un estímulo de alta frecuencia o, en otras palabras, muchos estímulos seguidos), la respuesta sináptica aumenta de tamaño de forma duradera, como si la rodaja de hipocampo hubiera cambiado su excitabilidad; es decir, como si hubiera aprendido. A este fenómeno le dieron el nombre de *potenciación a largo plazo* (PLP) y actualmente el fenómeno de la PLP constituye uno de los modelos a los que se ha dedicado mayor atención en el estudio de la memoria, transponiéndolo a estudios con animales vivos y examinando sus implicaciones, tanto al nivel de la conducta como al nivel molecular. Todo ello bajo la hipótesis vigente de que la memoria se sustenta en cambios sinápticos de mayor o menor duración (fig. 4).

El fenómeno de la PLP permanece en el tiempo, pudiendo observarse desde horas a días después de su inducción, lo que resulta fundamental para distinguirla de un proceso de simple potenciación postetánica en el que la inducción de una descarga sostenida (como la provocada por la enfermedad del tétanos) mantiene a la célula con una capacidad aumentada de descargar durante unos minutos. Además, la PLP puede inducirse por estímulos breves, lo que invita a suponer que puede estar implicada en la codificación de eventos transitorios. Asimismo, esta característica la hace asimilable a la situación real donde los estímulos serían los potenciales sinápticos que tienen lugar en una escala de milésimas de segundo. La PLP es también específica de las vías en las que se origina, como resulta esperable que suceda en la naturaleza; se requiere que el

Fig. 4



Inducción de la potenciación a largo plazo. A la izquierda, se observa el circuito neuronal del hipocampo y las flechas especifican la propagación de los impulsos nerviosos. Cuando en «estímulo» se aplica una pequeña descarga eléctrica, en «registro» se observa el potencial sináptico producido. El tamaño de estos potenciales se representa en la parte derecha de la figura. Este tamaño es estable hasta que se aplica una secuencia de descargas eléctricas de alta frecuencia (flecha). A partir de ese momento el tamaño de los potenciales sinápticos se incrementan duraderamente.

estímulo alcance un determinado umbral, lo que le confiere una capacidad potencial para discriminar señales de ruidos subyacentes. Por otra parte, la PLP muestra asociatividad, lo que le confiere la capacidad de codificar sucesos independientes o, con otras palabras, de detectar coincidencias temporales entre sucesos.

Esta última propiedad merece un comentario. Se dice que un sistema es capaz de detectar coincidencias temporales si dispone de mecanismos que activan procesos cuando distintos eventos se dan al mismo tiempo o están correlacionados. Son mecanismos clave en biología, ya que permiten una regulación fina. Las moléculas de la vida están en continuo movimiento, pero solo en determinadas situaciones un estado da lugar al siguiente. Pensemos en un semáforo: verde significa que se activa un proceso, rojo que está detenido, y el paso de rojo a verde viene determinado porque se dan ciertas

condiciones cuando los mecanismos sensores detectan coincidencias temporales. En la naturaleza, la detección de coincidencias es el primer signo de inteligencia a nivel molecular, en el sentido de que constituye un mecanismo de toma de decisiones: se pasará a la etapa siguiente si, y solo si, se produce la condición de que dos señales coincidan en el tiempo. Este sistema que la naturaleza inventó millones de años atrás se ha aplicado en el desarrollo de la inteligencia artificial. Por otro lado, la detección de coincidencias dota a los sistemas al nivel molecular de la propiedad que Pavlov observó al nivel macroscópico, ya que, como vimos, el aprendizaje asociativo implica contingencia entre estímulos: si y solo si el sonido de la campana precede a la comida durante el entrenamiento, con una correlación temporal apropiada, se fortalecerán las conexiones para consolidar el aprendizaje y provocar la salivación como respuesta a la campana. Detección de coincidencias y aprendizaje asociativo tienen un significado biológico equiparable a los distintos niveles de integración, celular o conductual, e implican mecanismos de toma de decisiones automáticas, pero basadas en el aprendizaje.

Estas propiedades permiten considerar la PLP como un excelente modelo de plasticidad neuronal, y convierten a este fenómeno en un candidato relevante como mecanismo fundamental del aprendizaje y la memoria. Sin embargo, no puede afirmarse que la PLP es un fenómeno unitario, ya que existen diferencias entre las PLP observadas en distintas regiones cerebrales, asociadas a mecanismos celulares y moleculares distintos. Pero se trata de diferencias equiparables a las observadas entre *Aplysia* y *Hermissenda*, esperables en distintos sistemas sensoriales y con distintas funciones conductuales. Por tanto, nos encontramos en un punto en el que hay un consenso importante que reconoce la PLP como un mecanismo básico de la memoria, tanto en sistemas superiores como en modelos simples.

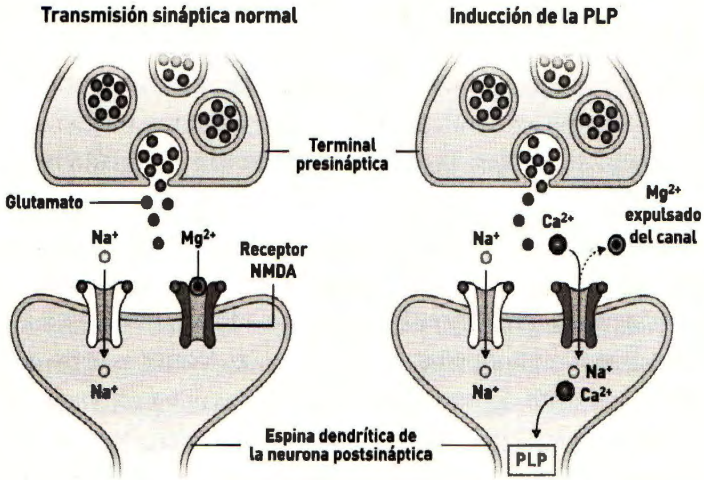
Este consenso se ha reforzado sensiblemente al analizar los mecanismos subcelulares de la PLP. En la mayoría de los casos, el neurotransmisor responsable de la PLP es el glutamato, que por sus

distintos mecanismos de acción en sus receptores posibilita la condición de asociatividad. El glutamato es un neurotransmisor que se une a distintos receptores postsinápticos con efectos netamente distintos. El hecho de que la célula presináptica envíe puntualmente señales a la postsináptica significa que se liberan pequeñas cantidades del neurotransmisor que se unen al denominado *receptor NMDA*, lo que da lugar a potenciales postsinápticos excitadores al abrirse un canal iónico asociado al receptor. En este caso se trata de una neurotransmisión convencional, en línea con la explicación que se mostró en el primer capítulo.

Pero si, en cambio, a la célula presináptica le llega una secuencia de alta frecuencia de potenciales de acción, el efecto sobre la célula postsináptica es una excitación sostenida en la que tiene lugar un cambio en el canal asociado al receptor. El cambio consiste en que se libera un ion de magnesio que normalmente se encuentra en el interior del canal y limita el paso de iones. Al eliminarse el magnesio, el canal pasa a ser mucho más eficiente, y el mismo neurotransmisor que se está liberando produce respuestas mucho mayores; se trata de una potenciación. Este es un ejemplo claro de cómo la naturaleza encuentra mecanismos de alta eficiencia a lo largo de millones de años de ensayo y error: las mismas sinapsis de las mismas neuronas, usando el mismo neurotransmisor, median tanto la relación normal entre ellas como su modificación por la experiencia. Por tanto, se trata de un recurso extremadamente económico, al basarse en mecanismos presentes en las neuronas que les permiten multiplicar por dos las funciones que pueden desarrollar (fig. 5).

El mecanismo de la PLP es estrictamente hebbiano, de forma que el aprendizaje celular solo se producirá cuando la célula presináptica actúe estando la postsináptica excitada. En el caso más simple, esta excitación previa la aporta la propia célula presináptica con una descarga de alta frecuencia, pero se han observado otros casos donde la excitación es provocada por otras células; así, entran en juego microcircuitos con neuronas de otras procedencias

Fig. 5



Transmisión sináptica en la PLP. A la izquierda, una neurotransmisión sináptica normal: la liberación del glutamato conduce a la activación de la neurona postsináptica a través de los receptores NMDA. A la derecha la célula presináptica recibe una descarga de alta frecuencia comparable a lo que sucedería con un estímulo específico. La célula postsináptica experimenta una despolarización sostenida que libera iones magnesio del interior del receptor/canal iónico, y el mismo estímulo produce una respuesta mayor.

que podrían corresponder a entradas de distintas modalidades sensoriales y de otras regiones del cerebro. Por otro lado, regresando a la detección de coincidencias que hemos explicado, la PLP cumple este esquema: se producirá potenciación si y solo si se da esta condición de asociación entre una señal presináptica entrante y una postsinapsis previamente excitada. O lo que es lo mismo, estamos ante otro caso de toma de decisiones al nivel celular.

En lo que respecta al funcionamiento molecular, una vez modificado el receptor NMDA y con ello el flujo de iones al interior celular, se activan diversos mecanismos moleculares, como sucedía en *Aplysia*;

entre ellos, la PKC que fosforila otras moléculas, las cuales extienden el efecto en el tiempo. Las pruebas del papel de la PKC son abrumadoras. Así, se ha visto que los activadores de esta cinasa son capaces de inducir PLP, mientras que sus inhibidores impiden su establecimiento. También se ha observado que la inducción de PLP coloca las moléculas de PKC en la membrana. Además, se ha observado la fosforilación de un sustrato de la PKC cuando se induce PLP; se trata de una proteína que ha recibido diferentes nombres, como FI, B-50 y GAP-43. Más recientemente se ha encontrado que otra cinasa, llamada proteincinasa dependiente de calcio y calmodulina (AKT-PKB), también puede desempeñar algún papel, al menos a corto plazo.

A este conjunto de procesos se le denomina colectivamente *la inducción de la PLP*, para diferenciarlos de los relativos a su mantenimiento más allá de la ventana temporal que condiciona el recambio proteico. Pero en este punto se suscita una cuestión crucial. Hay pruebas de que la PLP es duradera más allá de la ventana temporal que posibilita su inducción. Esta duración adicional se conoce con el nombre de *mantenimiento de la PLP*, lo que ha conducido a considerar la posibilidad de que secuencialmente se involucren mecanismos a corto y a largo plazo, en la estela de los resultados en *Aplysia*. El descubrimiento de mecanismos subyacentes al mantenimiento o largo plazo permitiría aceptar la PLP como un modelo también de memoria a largo plazo.

Recientemente se ha dado un nuevo paso fundamental en el análisis celular de los mecanismos responsables de la PLP, al observarse que CREB es necesario para su mantenimiento. Veíamos que la implicación de CREB explica los mecanismos de memoria a largo plazo en *Aplysia* y otros sistemas. En este punto parece cerrarse un círculo al constatarse que la participación de CREB explica también el mantenimiento a largo plazo de la PLP en cerebros de vertebrados.

Todo lo anterior apoya la posibilidad de que los mecanismos en los vertebrados sean convergentes con los presentes en los sistemas más simples, lo cual nos acercaría al objetivo de disponer de una

teoría general de la memoria al nivel molecular. Las consecuencias serían de enorme calado, ya que una función muy compleja desde el punto de vista del comportamiento podría estudiarse desde la perspectiva de una mecánica celular y molecular relativamente sencilla. Con todo ello vamos disponiendo de más piezas que están ayudando a completar el puzle del funcionamiento de la memoria que describíamos al inicio del capítulo. Disponemos de una explicación molecular mecanicista de los fenómenos que describíamos en el capítulo anterior a nivel macroscópico. Los procesos de memoria y aprendizaje conllevan la modificación de sistemas intracelulares que dan lugar a cambios más o menos prolongados en las respuestas sinápticas. La expresión final de estos cambios es consecuencia de la experiencia y consiste en una actividad sináptica modificada y un aumento en la excitabilidad, lo que conduce a respuestas distintas en la célula postsináptica para una misma estimulación presináptica. Estas modificaciones representan lo que se considera memoria a nivel celular y a nivel de red neural básica. Aquellas redes neurales de las que formen parte las sinapsis afectadas verán modificada su capacidad de procesamiento de información. Como veíamos en el primer capítulo, el conjunto de eventos sinápticos en una red neural constituye una representación o matriz de activación que puede modificarse por el aprendizaje, lo que hemos llamado *un engrama de memoria* según lo postulado por Lashley. Sin embargo, el círculo aún no está completamente concluso, porque las tecnologías utilizadas, siendo excelentes en su ámbito de aplicación, muestran limitaciones en sus resoluciones temporal y espacial. En el próximo capítulo veremos cómo algunas tecnologías emergentes están contribuyendo a paliar tales limitaciones.

04

LA MEMORIA DEL FUTURO: LA TRANSFORMACIÓN TECNOLÓGICA

Nuevas tecnologías como la optogenética, los métodos avanzados de neuroimagen o las interfaces neurales están rompiendo los límites de la neurociencia, no solo para ampliar nuestro conocimiento de la memoria, sino también para crear sistemas que suplan nuestros defectos y mejoren nuestras capacidades.

Según el neurocientífico Timothy Bliss, la memoria es una capacidad de la mente que algún día llegaremos a comprender casi por completo. Y si bien es cierto que aún quedan caminos por recorrer en este campo de investigación, la confianza expresada por Bliss y otros expertos se basa en que las predicciones sobre los próximos progresos tecnológicos auguran una penetración del conocimiento científico hasta niveles aún mucho más profundos que los alcanzados hoy.

Gran parte de esta confianza reside en un nuevo enfoque multidisciplinar para el descubrimiento y la innovación en el que confluyen la nanotecnología, la biotecnología, las tecnologías de la información y las ciencias cognitivas (NBIC). Así como la gran revolución electrónica del siglo XX fue posible gracias a la cooperación entre las distintas perspectivas de físicos, ingenieros y tecnólogos, muchos expertos vaticinan que el futuro de la ciencia y la innovación en el siglo XXI está en la puesta en común de las aportaciones desde los campos de los átomos, las moléculas, los bits y las neuronas. La convergencia NBIC realinea las fronteras entre disciplinas

colindantes para dar rienda suelta a un potencial que promete mejorar prácticamente todos los ámbitos de la vida humana.

Existen indicios de que ya estamos cruzando este umbral. La visión NBIC ya ha empezado a dar sus frutos en forma de tecnologías emergentes que, por sí solas o en combinación con otras preexistentes, están aportando avances significativos. En este capítulo nos centraremos en los que afectan al ámbito de la memoria y su desafío más relevante: vincular la estructura del cerebro con su función en los distintos niveles, desde el molecular al comportamental, y en las distintas escalas, espacial y temporal.

Los avances en el conocimiento de la memoria descritos en los capítulos precedentes han esclarecido muchas incógnitas, dando lugar a un cuerpo de conocimiento sólido en el que, sin embargo, quedan abundantes aspectos por resolver, incluyendo problemas acuciantes para la humanidad como la enfermedad de Alzheimer. Puede decirse que la hoja de ruta está escrita, pero aún no cumplimentada. Es esperable que las tecnologías emergentes nos permitan en unos años rellenar las piezas del puzle que hoy no encontramos.

También es esperable que los avances desde el conocimiento de la biología a la innovación tecnológica vayan configurando un escenario que podríamos llamar del «humano protésico», gracias al desarrollo de dispositivos biónicos que suplan facultades alteradas en las personas con lesiones o enfermedades, pero que quizá también puedan multiplicar las capacidades de las personas sanas.

Uno de los ámbitos de mayor interés en la investigación de la memoria es el de la computación. El supercomputador de IBM BlueGene/P (la segunda generación después del BlueGene/L) simuló el procesamiento de un 1% de la corteza cerebral humana, que contiene cien mil millones de neuronas y billones de conexiones. El mismo grupo de informáticos consiguió simular en un superordenador un número de neuronas equivalente al cerebro completo de una rata. En 2016 la versión más avanzada, Blue Gene/Q Sequoia, simuló la actividad de 530 mil millones de neuronas. Estos números pueden

parecer abrumadores, pero igualmente pueden resultar equívocos, porque en realidad el cerebro sigue siendo capaz de realizar más cálculos por segundo que el más rápido de los ordenadores. La clave de la diferencia entre ambos estriba en que incluso los ordenadores más potentes son secuenciales; disponen de gran procesamiento bruto, pero han de terminar un cálculo para hacer el siguiente. Por el contrario, el cerebro procesa masivamente en paralelo; las redes neuronales trabajan juntas para resolver distintos problemas a la vez, siendo mucho más eficientes.

> Puedes tener toda la potencia de procesamiento del mundo, pero si no sabes cómo unirlo todo, no tendrás nada remotamente tan inteligente como el cerebro humano.
>
> GARY F. MARCUS

Este campo se ha explorado desde hace décadas de cara a la simulación cerebral. En 1986, los psicólogos estadounidenses David Everett Rumelhart y James L. McClelland popularizaron el procesamiento distribuido paralelo (PDP), que despertó gran expectación por reconocer la necesidad de los sistemas bioinspirados para mimetizar la forma en la que trabaja el cerebro y explotar así las ventajas del procesamiento paralelo frente al secuencial. Pero aún hoy los avances han sido limitados, aunque las aplicaciones de las redes neuronales artificiales se han multiplicado en terrenos como la visión artificial o el reconocimiento electrónico de olores. Lo que dificulta el avance en estas líneas es el hecho de que todavía no conocemos la forma en la que el cerebro ejecuta su procesamiento, ni conocemos la sintaxis ni la semántica de un pretendido lenguaje cerebral, el que utilizan las neuronas. Resultará clave, pues, avanzar en el conocimiento del código neuronal, lo que es sinónimo de decir en la conexión de la actividad de los circuitos con sus funciones a los distintos niveles y escalas.

Por tanto, el progreso deberá darse en las dos direcciones, desde la biología a los sistemas artificiales y a la inversa, pero en todo

caso pasa por el avance en el conocimiento de las bases moleculares y celulares de la memoria. Esta profundización debería dar una solución definitiva a la duda vigente sobre si los distintos tipos de memoria que revisamos en el segundo capítulo son autónomos, o si por el contrario son manifestaciones de la misma función y solo nos parecen diferentes al vehiculizarse a través de distintos sistemas neurales. La dificultad de distinguir entre estas dos hipótesis radica en que el cerebro no es un sistema lineal. Si pensamos en otro ejemplo, como la función digestiva, en este caso la naturaleza ha dispuesto un tubo por el que pasan los alimentos que son procesados, absorbiéndose lo útil y desechándose lo inútil. Por el contrario, la lógica del cerebro es más compleja, empezando por el hecho de que este órgano ha experimentado un proceso de empaquetamiento a lo largo de la evolución. Este empaquetamiento es máximo en los humanos, donde el cerebro presenta multitud de plegamientos para que el cráneo albergue la corteza cerebral sin que la cabeza tenga que crecer desmesuradamente. Este proceso de empaquetamiento y plegamiento hace que sus regiones, reconocibles anatómicamente, ocupen ubicaciones que no están claramente relacionadas con la función. La complejidad alcanza su cénit porque la característica del cerebro y de sus mecanismos de procesamiento pasa por la distribución de señales que posibilita que las cualidades de la realidad se descompongan, se procesen, se almacenen y vuelvan a converger cuando se requiera; todo ello requiere un grado extremo de conectividad. Por tanto, la linealidad del tubo digestivo no existe en el cerebro.

Por este motivo, es complicado dilucidar si los distintos tipos de memoria son tales o uno solo. Se puede dar una explicación simplista describiendo el cerebro como un arco reflejo que recoge las entradas sensoriales y produce respuestas optimizadas por la memoria, pero este esquema representa el origen, hace millones de años; solo puede aplicarse al sistema de conducta y aprendizaje de las células aisladas. Puede ser una visión útil a efectos didácticos, pero no se

corresponde con la incorporación progresiva de neuronas funcionando mediante sus conexiones de forma distribuida y paralela. Es posible que, partiendo del tronco común ancestral, los distintos tipos de memoria no sean otra cosa que diferentes expresiones de los mismos procesos celulares y moleculares. Y que los observemos como diferentes porque se involucran neuronas que procesan diferentes tipos de información sensorial, que proyectan y hacen relevo en regiones cerebrales que se han especializado, y que lanzan sus respuestas para desencadenar la acción de distintos sistemas efectores. Pero puede suceder que cada tipo de memoria tenga no solo una circuitería específica, sino que además se sustente en procesos celulares y moleculares diferentes. Según explicamos en el capítulo anterior, los datos actuales apuntan en la primera dirección, pero necesitamos disponer de los resultados de la convergencia tecnológica para colocar las piezas que faltan en el puzle. Cualquiera que sea la solución a estos enigmas, nos permitirá emprender el ejercicio de ingeniería inversa para restituir las funciones perdidas en los pacientes, mediante técnicas de ingeniería celular o con dispositivos mecánico-electrónicos. Igualmente, cualquiera que sea la respuesta, ayudará a los sistemas artificiales bioinspirados a implementar los mecanismos que la evolución ha tardado millones de años en depurar, incorporando la eficiencia que actualmente ni los más potentes supercomputadores logran alcanzar.

NUEVAS ESTRATEGIAS Y TECNOLOGÍAS EMERGENTES

Los neurocientíficos dedicados al estudio de la memoria suelen coincidir en la idea de que actualmente nos encontramos en un momento crucial. En los últimos años se han acumulado abundantes investigaciones que confirman el cuerpo de doctrina existente, pero hay pocos avances conceptuales; se diría que existe un cierto agotamiento de las técnicas convencionales para ofrecer avances

innovadores. Mientras tanto, viene produciéndose un avance espectacular de las tecnologías ópticas, de las tecnologías de la información y de la potencia computacional. La neurociencia en general y la ciencia de la memoria en particular viven en esa ola, y varios de los hallazgos más prometedores han surgido de la superación de la forma presente de hacer las cosas y de incorporar los desarrollos de estas nuevas tecnologías.

Puede pensarse que esto no es una novedad: la última década del siglo XX fue acuñada como la Década del Cerebro, y sirvió para consolidar la neurociencia como un cuerpo de doctrina interdisciplinar donde no había barreras metodológicas y todos los esfuerzos se centraban en resolver el misterio de la mente. Veinte años después, se postula que la ciencia del cerebro debe combinar múltiples enfoques en una sola ciencia integrada de células, circuitos, cerebro y comportamiento, entendiendo que muchas de las aplicaciones más excitantes y potentes vendrán de combinar las nuevas tecnologías como partes de un todo integrado. Por ejemplo, se puede agregar un valor inmenso si se realizan registros de células identificadas cuyas conexiones se marquen anatómicamente en el mismo estudio. Tal experimento es actualmente un *tour de force* excepcional; con las nuevas tecnologías, podría convertirse en rutina. Otro ejemplo: las poblaciones neuronales registradas durante un comportamiento complejo se pueden volver a investigar inmediatamente con técnicas de manipulación de circuitos para determinar su papel causal en la generación del comportamiento. De la mano de estas nuevas combinaciones de métodos experimentales vendrán trabajos integrados de teoría, modelización y estadística que aportarán rigor a las observaciones, nuevos métodos de visualización y comprensión de los datos y, lo que es más importante, nuevos marcos conceptuales para la interpretación de los datos. Si se verifican, estas hipótesis y teorías proporcionarán la comprensión mecanicista de la función del circuito neural.

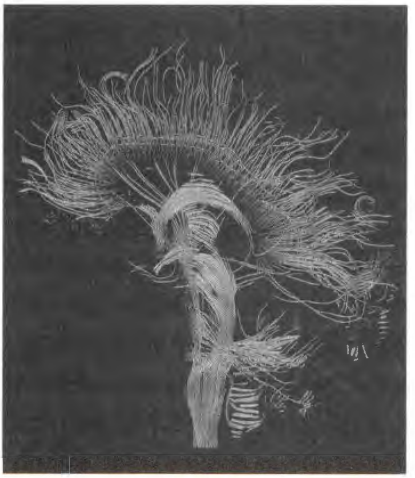
La evolución metodológica viene acompañada por cambios en otros ámbitos. El primero se suscita de forma natural: la generación y gestión de grandes cantidades de datos. Se trata de un problema que empezó a hacerse visible con los avances de la electrofisiología, la neuroimagen y la imagen microscópica. Más tarde surgió la necesidad de abordarlo a raíz del desarrollo de los sistemas automáticos de secuenciación de ADN como los empleados en el Proyecto Genoma Humano, que producían gigantescas cadenas de datos imposibles de analizar manualmente. El desarrollo de los sistemas necesarios para manejar estos enormes volúmenes de información facilita un salto cualitativo, ya que permite hacer lo que no es posible de otra manera. El segundo de estos cambios deriva del progreso de lo que se ha llamado *la tecnociencia*. Durante muchos años, aunque pueda resultar sorprendente, la ciencia ha tenido un carácter artesanal. Los grupos científicos eran pequeños y dominaban una u otra tecnología de las que ahora llamamos convencionales. Estos equipos producían sus datos, colaboraban con otros grupos y publicaban sus hallazgos en revistas especializadas que eran, en alguna medida, el mercado en el que se enseñaban los resultados obtenidos para su conocimiento general. En los últimos tiempos, varios factores como la exigencia progresiva de la sociedad de mayores retornos de la ciencia, la complejidad creciente de la metodología y el volumen de los datos han conducido hacia un nuevo modelo, basado en la creación de consorcios internacionales financiados por grandes entidades y formados por diversos grupos de investigadores que convergen en el intento de resolver problemas concretos. Este modelo tecnocientífico está produciendo resultados masivos que se organizan y se ponen a disposición de la comunidad científica.

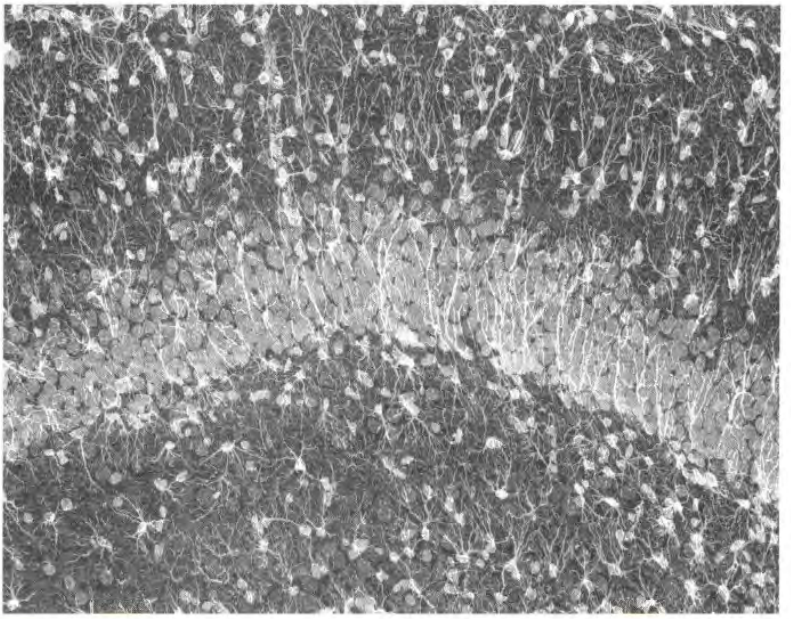
En este contexto de cambios y de cara al progreso en el conocimiento de la memoria, los ámbitos en los que se están manifestando los avances más significativos son principalmente tres: el mapeo del cerebro, la optogenética y las interfaces neurales.

Cartografía cerebral: en busca del mapa de las neuronas

De igual modo que un mapa de carreteras nos ayuda a saber qué vía conecta dos lugares o adónde nos lleva una ruta concreta, los científicos persiguen el objetivo de dibujar un gran mapa de las neuronas y de sus conexiones, lo que se conoce como un *conectoma*. Pero hoy los mapas en internet y las aplicaciones móviles no solo nos muestran los caminos, sino que además nos informan del estado del tráfico en los distintos tramos. También en el caso de la cartografía cerebral podemos tener un conectoma estructural, como si fuera un mapa estático dibujado en papel, y un conectoma funcional, que nos revela el tráfico del impulso nervioso a través de los distintos circuitos neuronales.

Estas dos acepciones distintas se han contemplado tradicionalmente en la cartografía cerebral. Una hunde sus raíces en la tradición de la neurofisiología, a partir de la introducción del electroencefalograma (EEG) que permitió el registro de la actividad cerebral desde múltiples puntos de la superficie del cráneo, dando información dinámica de las ondas cerebrales y de sus cambios en diversas enfermedades. La otra ha sido de carácter estructural, proporcionando mapas estáticos de las regiones cerebrales a partir de tinciones de secciones del cerebro. El escenario ha cambiado con la introducción de nuevas tecnologías de imagen y métodos para la medición de diversas características cerebrales, como la tomografía computarizada (TC), la tomografía por emisión de positrones (PET), o la resonancia magnética (RM) en sus distintas variantes, como la estructural, funcional (RMf), de estado de reposo (RMrs), de difusión ponderada (DWI) y otras formas de tractografía. La disponibilidad de estas nuevas técnicas ha conllevado una reducción masiva del esfuerzo necesario para producir atlas cerebrales. Al mismo tiempo, se ha hecho imprescindible crear esquemas estandarizados en los cuales los cerebros individuales puedan ser transformados de modo que las imágenes de una variedad de individuos





— Arriba a la izquierda una imagen tractográfica muestra las conexiones neuronales del cerebro. Técnicas con mayor resolución de marcaje neuronal combinadas con técnicas electrofisiológicas (arriba, derecha) permiten visualizar las neuronas y la propagación de señales eléctricas (destello en la figura) entre las mismas. Abajo se observa microscópicamente como el marcaje selectivo de moléculas permite diferenciar poblaciones identificadas de neuronas.

puedan promediarse, contrastarse y analizarse. Todo ello ha propiciado una revolución, conduciendo a que la «imagenología» del cerebro humano haya dejado de ser exclusivamente una técnica radiológica para uso médico diagnóstico para convertirse en una ciencia cuantitativa. El resultado ha sido una explosión en la productividad científica.

Los avances a los que estamos asistiendo se dan en las dos vertientes, neurofisiología y de imagen. En el caso del mapeo o cartografía neurofisiológica, con el desarrollo de la informática y de algoritmos matemáticos se ha multiplicado el potencial para el estudio cuantitativo temporal y espacial de la actividad del EEG. El interés principal de la cartografía reside en su capacidad de representar la información en forma de mapas en dos o tres dimensiones, en donde se sintetiza el contenido de todas las señales registradas. De esta manera pueden establecerse las relaciones espaciotemporales entre las distintas regiones de la corteza cerebral de una forma mucho más fácil e incluso objetivarse fenómenos de muy corta duración que son difíciles de detectar en los gráficos convencionales de los EEG. A partir de todo ello se han multiplicado los parámetros estudiables, siendo de especial interés las correlaciones de ondas entre diferentes lugares del cerebro y las medidas de conectividad espaciotemporal.

En el caso de la neuroimagen, hay varios avances esperables: el primero es el incremento en la resolución espacial, que en el caso de la resonancia magnética pasará en la próxima década de la escala macroconectómica (resolución de milímetros) a la mesoconectómica (resolución de cientos de micras), además de aumentar su resolución temporal. La segunda concierne a la PET, que en su uso rutinario implica la detección de una variante de la glucosa que emite positrones (partículas con la misma masa que los electrones y carga del mismo valor, pero positiva en lugar de negativa) y es de gran utilidad en el diagnóstico del cáncer o en el análisis de situaciones fisiológicas que comportan cambios en el metabolismo.

Pero es un campo de investigación muy activo y de extraordinaria potencialidad el desarrollo de marcadores que se unan específicamente a moléculas clave en los procesos de aprendizaje y memoria (por ejemplo, neurotransmisores) para seguir su evolución temporal, particularmente en combinación con las otras tecnologías estructurales de imagen (PET-TAC, PET-RM).

Tanto la PET como su combinación con otras tecnologías de imagen han sido utilizadas experimentalmente en el diagnóstico precoz de alteraciones de la memoria y en la enfermedad de Alzheimer, siendo en este momento un campo de investigación muy activo porque conjuga un elemento adicional: su posible utilidad médica tanto para el diagnóstico como para el seguimiento de la efectividad de los tratamientos.

Conviene destacar el potencial de la combinación de distintas tecnologías. Un ejemplo interesante de aplicación conjunta del mapeo electrofisiológico y el mapeo con neuroimagen es el avance en el conocimiento de la memoria de trabajo espacial. Se ha demostrado en ratas que tanto el hipocampo como la corteza prefrontal medial participan en el almacenamiento a corto plazo de información espacial que permite resolver una tarea. Llegar a esta conclusión ha requerido realizar experimentos de desconexión mediante lesiones, demostrando que la memoria de trabajo espacial requiere la cooperación entre las dos estructuras. Además, es una conexión en la que desempeñan papeles las conexiones de ambos hemisferios. De hecho, aunque la interrupción de ambas regiones en el mismo lado no tiene efecto en la realización de la tarea, interrumpir el hipocampo en un hemisferio y la corteza prefrontal en el otro perjudica el rendimiento, lo que sugiere que la conectividad entre las dos estructuras es necesaria. A partir de lo anterior se planteó la hipótesis de que podría existir una sincronización entre el hipocampo y la corteza prefrontal durante el uso de la memoria de trabajo espacial, es decir, que debería observarse activación de sus neuronas al mismo tiempo. Teóricamente, esta coactivación puede detectarse

mediante cartografía neurofisiológica y de neuroimagen, y en efecto se ha comprobado que hay neuronas en la corteza prefrontal que se sincronizan con otras hipocampales, y que el grado de sincronía aumenta cuando las ratas han de ejecutar una decisión basada en reglas usando su memoria de la ubicación de una recompensa anterior. No obstante, no se ha demostrado que esta sincronía entre poblaciones neuronales tenga un papel causal en los eventos observados. La idea predominante es que la sincronización refleja el flujo de información, como parece indicar la observación de que la sincronía en el sistema hipocampo-prefrontal no solo existe en la memoria de trabajo, sino también en otros estados de comportamiento como el sueño, durante el cual se produce la consolidación de la memoria a largo plazo. La cartografía es capaz de añadir pruebas a favor de este esquema al indicar la direccionalidad de estas interacciones mediante el examen de la relación temporal entre la actividad en las dos regiones. Los resultados son consistentes con la hipótesis de que la actividad en el hipocampo tiende a conducir a la actividad en la corteza prefrontal.

Finalmente, es necesario subrayar que estos progresos no serían posibles sin el desarrollo de potencia computacional suficiente para gestionar las series temporales y las imágenes. Hoy los datos se envían a superordenadores equipados con la algoritmia necesaria para contrastar la secuencia de imágenes obtenidas de un paciente con enfermedad de Alzheimer, o de un individuo que ha participado en un estudio experimental para buscar el patrón de activación en áreas cerebrales al aprender, por ejemplo, una secuencia de números. Es frecuente que en esos superordenadores confluyan los patrones obtenidos en un gran número de sujetos de diferentes etnias, experiencias individuales y culturales. Como mencionamos anteriormente, este es un rasgo del nuevo modelo de la ciencia global.

Por último, las técnicas de cartografía cerebral pueden también ayudar a la resolución de lo que en el primer capítulo describíamos

como *binding problem*. Un objetivo fundamental en la investigación de la memoria es entender qué tipo de aprendizaje pertenece específicamente al hipocampo. Hay mucha controversia al respecto, pero también datos suficientes para apoyar la hipótesis de que esta región cerebral se encarga de asociar representaciones mnemónicas a través de distintos momentos y lugares de nuestra experiencia. En estudios con Rmf se ha controlado sistemáticamente el grado en que los detalles de un proceso de aprendizaje asociativo se integraban a lo largo de discontigüidades espaciotemporales, es decir, en secuencias estructuradas en distintos momentos y lugares. Se ha observado que la participación del hipocampo se modula en función de esas discontigüidades, indicando que esta región cerebral actúa rellenando las lagunas representacionales en nuestra experiencia. Se trata de una aproximación relevante a una vertiente del *binding problem*, que si contemplamos en conjunto con la coactivación del hipocampo y la corteza prefrontal expuesta con anterioridad nos conduce al problema denominado *asignación de memorias*. En estos párrafos hemos repasado cómo se aborda esta cuestión con las tecnologías de mapeo cerebral. A continuación explicaremos la aportación de otra técnica de reciente desarrollo denominada optogenética.

La optogenética

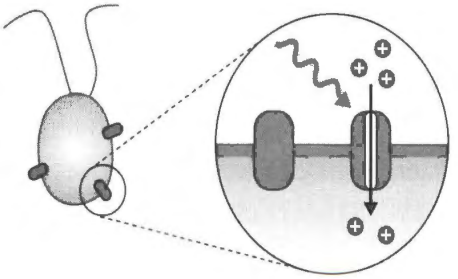
La optogenética es sin duda la tecnología estelar del momento, y representa un ejemplo brillante de convergencia en el que se aúnan los espectaculares avances de la óptica, permitiendo incluso incorporar nanomicroscopios, con los de la biología molecular y la miniaturización, tanto de componentes electrónicos como mecánicos. En su versión esencial, consiste en la introducción en células o grupos de las mismas de genes que codifican proteínas capaces de ejercer funciones que se activan al recibir el estímulo luminoso.

En el caso más general, se trata de aplicar técnicas de ingeniería genética a la célula para dotarla de canales iónicos especiales que se abren o se cierran en respuesta a la luz. La ventaja de este enfoque es que permite seleccionar las neuronas concretas en las que se desea intervenir, y activarlas o inhibirlas mediante pulsos de láser con fibra óptica que pueden suministrarse de forma precisa a esas neuronas incluso en animales vivos (fig. 1).

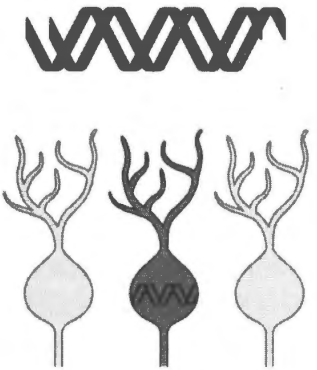
El pionero en su utilización fue el estadounidense Richard Fork, que lo aplicó en *Aplysia*; más tarde, el neurobiólogo español Rafael Yuste lo adaptó para su uso en rodajas de cerebro incorporando la llamada *estimulación con dos fotones*, más inocua para las células que el estímulo proporcionado con láser convencional. Desde su introducción en 1971, esta metodología ha experimentado progresos espectaculares, siendo elegida en 2010 como el Método del Año por la revista líder mundial en este ámbito, *Nature Methods*.

Varios avances han posibilitado el desarrollo de la optogenética. Primero, el desarrollo de recursos instrumentales moleculares, tanto en lo que concierne a la ampliación del repertorio de los genes de opsinas (los canales iónicos regulables por luz, obtenidos de las bacterias), como en la extensión de la técnica a otros tipos de proteínas funcionales diferentes de los canales iónicos. El segundo avance es la miniaturización de los sistemas de estímulo, en la forma de microfibras ópticas que pueden implantarse en regiones profundas del cerebro y de miniscopios como los desarrollados en la Universidad de California en Los Ángeles (UCLA), que pueden fijarse al cráneo de un animal para analizar su conducta mientras se mueve libremente. El tercero es la posibilidad de combinar esta metodología con otras: por ejemplo, la combinación de electrofisiología con análisis de imagen mediante microscopía de dos fotones, a lo que se añade la manipulación optogenética. Igualmente se ha combinado el uso de optogenética con RMf para verificar que la activación de grupos de neuronas explica los patrones complejos de activación observados con los escáneres de resonancia.

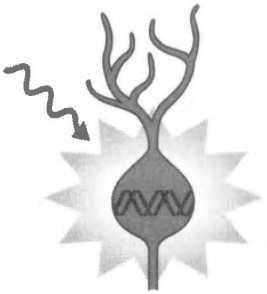
Fig. 1



La proteína es un canal iónico que se activa como respuesta a la luz.



El gen que codifica la proteína sensible a la luz se inserta en el genoma de neuronas específicas. Cuando los genes induzcan la síntesis de proteínas solo las neuronas con el gen insertado responderán a la luz.



Frecuentemente la proteína sensible a la luz es un canal iónico que estará presente y se activará solo en las neuronas con el gen insertado. Por consiguiente se podrá controlar selectivamente los circuitos en los que esas neuronas participan.

Funcionamiento de las técnicas optogenéticas. Se introducen genes en el genoma de células que codifican la producción de proteínas sensibles a la luz con funciones específicas. En el momento en que se produzcan estas proteínas se podrá aplicar un pulso de luz y activar su función.

De esta forma, avanzamos en la capacidad de estudiar el sistema nervioso mediante imagen de alta resolución mientras los animales se mueven libremente en su entorno, lo que permite correlacionar el registro electrofisiológico de la actividad neuronal con el comportamiento. El reciente desarrollo de microscopios miniaturizados de dos fotones también montados en la cabeza, junto con la microendoscopia de fibra óptica para la obtención de imágenes de redes neuronales profundas, así como las matrices de fibra óptica para la obtención de imágenes de actividad de una población neuronal, pronto nos permitirán aprovechar muchas más ventajas del enfoque óptico. Estas estrategias de imagen se combinan con el desarrollo de nuevas generaciones de sondas ópticas genéticamente codificables para permitir experimentos a largo plazo en animales en movimiento libre, donde los patrones espaciotemporales de actividad en las redes genéticamente definidas pueden correlacionarse con comportamientos naturales.

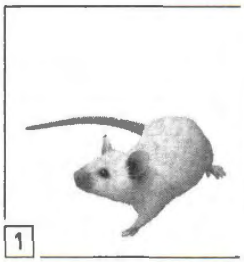
Ejemplos convincentes de tales sinergias entre la electrofisiología y la imagen en la vinculación de la función a la estructura incluyen la localización de las entradas funcionales en un árbol dendrítico, la determinación del papel de las neuronas individuales en la dinámica de la red, o la combinación del registro electrofisiológico de una población de neuronas con su imagen microscópica para establecer la conectividad funcional en redes *in vivo*, lo que puede revelar la composición de conjuntos funcionales de neuronas durante el comportamiento. Además, combinar la electrofisiología con herramientas optogenéticas ofrece la posibilidad de probar directamente la causalidad entre estructura y función mediante la activación o el silenciamiento de estructuras específicas, como compartimentos neuronales, tipos neuronales y circuitos completos. Así podremos evaluar su impacto en la función de una neurona, la dinámica de un circuito y el comportamiento de un organismo. Por ejemplo, estas herramientas optogenéticas serán fundamentales para establecer las funciones de los compartimentos dendríticos

específicos, las neuronas inhibidoras o las capas de neuronas en la determinación de las propiedades del campo receptivo de las respuestas sensoriales corticales.

Hace diez años estas posibilidades se habrían considerado ciencia ficción. Hoy ya no es así; a pesar de su juventud, la optogenética combinada con otras tecnologías ha rendido ya resultados revolucionarios en el campo de la memoria. Un ejemplo es el trabajo del neurocientífico Tomás Ryan en el laboratorio del Nobel japonés Susumu Tonegawa. Los experimentos de Ryan muestran que, en ratones a los que se administra anisomicina (un bloqueante de la síntesis de proteínas) para impedir el establecimiento de memorias, estas podían reactivarse mediante la aplicación de un pulso de luz con microfibras ópticas implantadas en el cerebro. Sabemos que la memoria episódica (un tipo de memoria declarativa) requiere una plasticidad sináptica rápida en el hipocampo para su formación, y que después se consolida progresivamente en redes neocorticales para el almacenamiento permanente. Sin embargo, hasta ahora se desconocían los engramas y circuitos que apoyan la consolidación de la memoria neocortical. El grupo de Tonegawa ha encontrado que las células neocorticales prefrontales que forman el engrama de la memoria, y que son críticas para la contextualización de la memoria del miedo, se generan rápidamente durante el aprendizaje. Después de su generación, las células del engrama prefrontal progresan hacia su madurez funcional, mientras que las células del engrama en el hipocampo se silencian. En esta etapa de posconsolidación, los engramas hipocampales no son evocables por estímulos naturales, pero sí por estímulos optogenéticos, lo que indica que los engramas no desaparecen, sino que permanecen en estado silente. El hecho de que se hayan descrito resultados similares en modelos de enfermedad de Alzheimer en ratones invita a proponer la hipótesis de que quizá podría revertirse la pérdida de memoria en esta enfermedad. Sin embargo, esta hipótesis debe plantearse con extrema cautela, ya que en este momento no se sabe

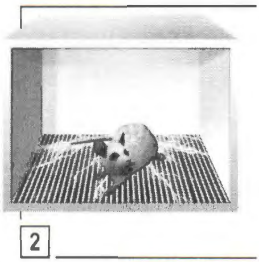
> RECUPERAR LA MEMORIA PERDIDA

Investigadores del Instituto de Tecnología de Massachusetts (MIT) han abierto una ventana de esperanza a las situaciones de pérdida de memoria. Sus experimentos muestran cómo recuerdos aparentemente perdi-



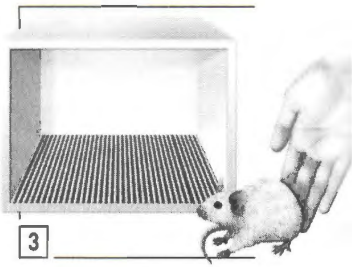
1

Se escoge a un grupo de ratones sanos para inducirles una memoria de miedo, según la dilatada experiencia sobre su respuesta a estas situaciones.



2

Los ratones se ubican en una caja donde se les suministra una descarga eléctrica. La descarga les produce miedo que se observa en forma de una conducta de paralización-congelación que tras repeticiones asocian a la caja.



3

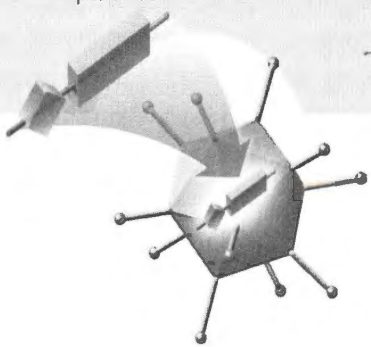
Al cabo de un tiempo los ratones son devueltos a la misma caja y muestran la reacción de paralización-congelación sin necesidad del estímulo eléctrico porque recuerdan el aprendizaje previo.

OPTOGENÉTICA

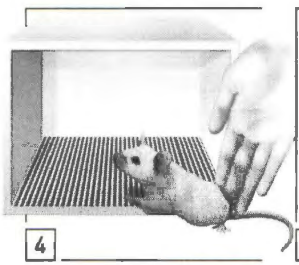
¿Cómo se consigue que un ratón recupere una memoria específica?

1 Se insertan en un virus los genes que codifican proteínas sensibles a la luz y que una vez activadas desempeñan una función específica.

2 El virus se inyecta en regiones del cerebro en las que se estima que radica el engrama. Una vez allí, los virus insertan los genes en el genoma del animal que sintetiza las proteínas codificadas como si fueran propias.

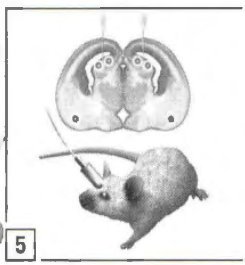


dos pueden restablecerse activando las neuronas que los conservan sin expresarlos. La técnica de optogenética consigue reavivar estos recuerdos silenciados y recuperarlos.



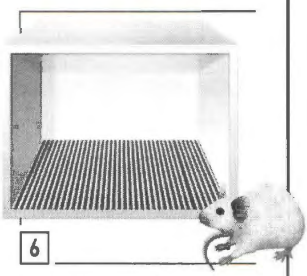
4

A un grupo se les administra anisomicina, un antibiótico que induce amnesia. Estos ratones no reaccionan con la conducta de congelación al introducirles en la caja; aparentemente han olvidado la asociación entre caja y descarga eléctrica.



5

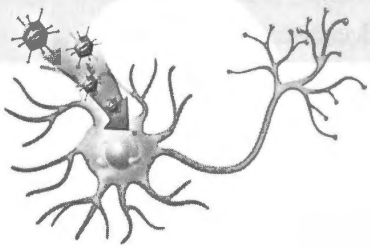
A este grupo amnésico se les activa optogenéticamente las células del engrama que es candidato a contener el recuerdo.



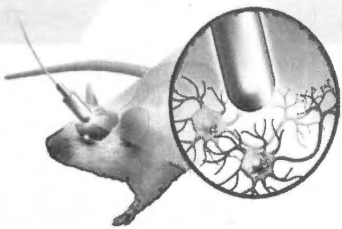
6

Los ratones vuelven a ser introducidos en la caja encontrándose que ahora sí reaccionan con la respuesta de congelación.

3 Las proteínas producidas no son funcionales hasta que se estimulan con una luz azul a través de microfibras ópticas. En ese momento adquieren su funcionalidad.



4 Estas neuronas activadas expresan las memorias que aparentemente se habían perdido.



cuánto dura el engrama en ese estado silente recuperable ni cuándo el borrado es definitivamente irreversible. Estos experimentos están pendientes de confirmación y generalización, pero abren la expectativa de que pacientes con la memoria bloqueada puedan reactivarla.

> Manipular CREB y usar la optogenética para controlar los recuerdos en ratones es solo el comienzo.
>
> ALCINO JOSÉ SILVA

Otro ejemplo de la aplicación de la optogenética al estudio de la memoria lo encontramos en los experimentos de Alcino José Silva, descubridor del papel de CREB en la memoria de *Aplysia*. Silva se preguntó cómo se asigna un recuerdo concreto a cada una de las regiones encefálicas. Por obvia que parezca la pregunta, no se disponía de contestación más allá de especulaciones razonables. En una primera fase, utilizando un modelo de aprendizaje del miedo en ratones y estudiando la amígdala, una estructura cerebral involucrada en respuestas emocionales, Silva pudo concluir que los recuerdos emocionales no se asignan al azar a las neuronas del núcleo amigdalino, sino que las seleccionadas para almacenar los recuerdos son las más ricas en CREB.

Para profundizar en este aspecto, el investigador enriqueció neuronas amigdalinas con CREB y observó que así eran más excitables y que establecían sinapsis más eficientes. Por tanto, reunían mejores condiciones que las demás para almacenar información. Silva y sus colaboradores recurrieron entonces a la optogenética, modificando mediante ingeniería genética neuronas del núcleo amigdalino para que produjesen más CREB y canalrodopsina, un canal iónico que se activa con la luz. En estas condiciones fijaron microfibras ópticas para aplicar el estímulo luminoso y miniscopios para visualizar la respuesta de las células, observando que con la aplicación de pulsos de luz se activaban las neuronas amigdalinas provistas de niveles altos de CREB, desencadenándose en los ratones un recuerdo aterrador. En cambio, esto no ocurría cuan-

do activaban las neuronas con menor cantidad de CREB, lo que confirmaba que el recuerdo se había almacenado en las primeras. A partir del desarrollo del dispositivo tecnológico, ya podían tratar de responder a la pregunta: ¿cómo se asignan los recuerdos a neuronas específicas? Para ello escogieron como modelo el estudio del hipocampo, por su papel en la memoria espacial. Los investigadores colocaron ratones en dos cajas de forma que el paso por ambas estuviera separado por diferentes tiempos; en un caso horas, en el otro días. Cuando el tiempo que separaba el paso por las dos cajas era corto, el sistema optogenético revelaba la activación de grupos de neuronas próximas, mientras que para intervalos más largos no había patrón de activaciones superpuestas. Otros investigadores han corroborado estos hallazgos, encontrando además que en poblaciones neuronales involucradas en memorias conectadas la inactivación optogenética de una de ellas rompe la asociación. Posteriormente se ha comprobado que la capacidad de concatenar recuerdos/grupos de neuronas disminuye con la edad.

Estos experimentos optogenéticos, que descubren cómo se establece la asignación de memorias, confluyen con los de neuroimagen descritos en el apartado anterior sobre el papel del hipocampo para rellenar las lagunas espaciotemporales de las experiencias. Ambas perspectivas son convergentes y aproximan los niveles de resolución espacial y temporal, como se persigue con el desarrollo de tecnologías emergentes en el campo de la neurociencia.

LAS INTERFACES NEURALES

Desde el origen de la electrofisiología, los investigadores han experimentado disponiendo electrodos en la proximidad de fragmentos de tejido nervioso para registrar la conducta de las neuronas en acción. Una de las aspiraciones de los electrofisiólogos ha sido obtener información de varias neuronas al mismo tiempo para com-

probar las correlaciones existentes entre sus potenciales sinápticos y de acción. Teóricamente, de estas correlaciones podría obtenerse información sobre la semántica y la sintaxis del lenguaje neuronal. Pero tradicionalmente, la tecnología limitaba el número de electrodos usables a unos pocos, y las series temporales que se producían al usar varios electrodos eran enormes, difíciles de manejar y de analizar. Estas limitaciones han quedado superadas mediante la miniaturización. En este momento se dispone de matrices comerciales de microelectrodos capaces de registrar simultáneamente hasta 256 puntos, y los resultados pueden analizarse fácilmente gracias al desarrollo de la potencia computacional.

Estos sistemas forman lo que hoy se conoce como *interfaces neurales*. Consisten en instrumentos que ponen en contacto el sistema nervioso con un dispositivo externo, hoy generalmente un ordenador. Las primeras interfaces eran superficies con electrodos miniaturizados que se adosaban al extremo de un miembro amputado. En teoría, esto permitiría registrar las señales que el nervio seguiría enviando como si el miembro estuviera intacto. La comprensión de esas señales podría emplearse para activar un dispositivo protésico que supliera las funciones del miembro amputado. Pero aunque en su origen la pretensión de las interfaces neurales era terapéutica, con el tiempo estos sistemas han multiplicado sus aplicaciones en la investigación, incluyendo los estudios sobre la memoria. Por ejemplo, hoy pueden ubicarse en la base de un cultivo neuronal en desarrollo para monitorizar el comportamiento de las neuronas a medida que establecen comunicaciones, dependiendo de su tipología. La combinación de este uso con técnicas optogenéticas es inmediata y debe posibilitar el desarrollo de engramas de memoria *in vitro*. Es decir, someter poblaciones neuronales en cultivo a modelos de aprendizaje en un recorrido inverso al que realizaron en su día Kandel y Alkon cuando analizaron las propiedades de las neuronas de moluscos, como vimos en el capítulo anterior.

Sin embargo, es obvio que el interés terapéutico continúa siendo primordial en el desarrollo de las interfaces neurales. Siguiendo el propósito original, el objetivo es implantarlas en el elemento neuronal de los miembros amputados para recoger la información que estas neuronas portan y convertirla en un código de control de extremidades protésicas. Actualmente existen varios prototipos con distintos grados de funcionalidad, que viene determinada por el procesamiento de la información en ordenadores externos. Este ámbito se verá beneficiado por la dirección inversa, la incorporación de algoritmia bioinspirada que potencie las capacidades de los miembros artificiales. En el futuro estos sistemas incorporarán *machine learning* (aprendizaje automático), que descargará a los pacientes de la tarea de controlar conscientemente la prótesis en todo momento.

A día de hoy, las prótesis controladas por interfaces neuronales son todavía un sueño para las personas que han sufrido una amputación. Pero llegado el momento en que estos dispositivos tengan carácter comercial, el siguiente paso será restaurar la función aproximándola a la normal al ir incorporando elementos de aprendizaje. Por otro lado, debe tenerse en cuenta que el uso de nuestros miembros no solo consiste en señales nerviosas que se envían para controlar los músculos, sino también en información sensorial que discurre en la dirección contraria, desde la periferia (por ejemplo, los sensores en la piel de la mano) hacia el cerebro. Cualquier movimiento es el resultado integrado de ambos componentes, tanto el sensorial (ascendente) como el motor (descendente). Cuando pisamos el pedal del acelerador del coche, está claro que es gracias a las órdenes que el cerebro envía a los músculos (descendente), pero a la vez nuestros receptores de la piel y de los músculos y articulaciones están constantemente mandando información al cerebro (ascendente) indicando el grado de presión ejercida y la posición del pedal. Esto también se pierde tras una amputación, y uno de los desafíos fundamentales en este momento es incorporar sensibilidad

a los dispositivos protésicos activos. Por último, conviene recordar que la mayor parte de nuestros movimientos no son conscientes, sino que se ejecutan como parte de programas motores aprendidos. Siendo cierto que la restitución protésica parcial de la función es de gran ayuda para quien ha sufrido una amputación, también lo es que las miras tecnológicas se orientan a una restitución tan amplia como posible, que en este momento parece más factible de implementar con elementos activos en la propia prótesis.

Un último campo de gran desarrollo en las interfaces neurales es el de los implantes cerebrales. En la actualidad, los prototipos son una variante de los anteriores, con la particularidad de que no se conectan a un cabo nervioso seccionado, sino directamente a la superficie cerebral, por lo que estos sistemas se conocen como interfaces cerebro-máquina o cerebro-ordenador. Su objetivo es recoger la información eléctrica que se produce en distintas regiones de la corteza cerebral, o permitir la estimulación de esta corteza. En el primer caso, el análisis de las señales eléctricas servirá para alimentar dispositivos como los protésicos antes aludidos, proporcionando vías artificiales para la constitución de reflejos y control de prótesis. En el caso de la utilización de matrices de estímulos, existen experiencias consolidadas con electrodos simples, por ejemplo en el control de la enfermedad de Parkinson. Las matrices de microelectrodos permitirán ir bastante más lejos, como ponen de manifiesto algunas experiencias piloto; por ejemplo, estimulando la corteza visual con señales procedentes de cámaras puede proporcionarse capacidad visual a las personas con déficits de visión (fig. 2) o capacidad auditiva a los sordos.

El campo de las interfaces neurales es un mundo que excede al ámbito de la memoria, sobre todo considerando que su campo de aplicación parece ilimitado a medida que se desarrollan la miniaturización, la capacidad de procesamiento de datos y la ciencia de los materiales. En un principio, se han empleado superficies planas que albergaban los electrodos de registro o estimulación, disponién-

Fig. 2

Los implantes en la retina persiguen reemplazar los estímulos luminosos que dan lugar a la visión por estímulos eléctricos obtenidos mediante cámaras para proporcionar alternativas a la ceguera.

dose la electrónica y los sistemas de análisis alejados y conectados por cables. Los desarrollos citados van permitiendo albergar los electrodos en soportes flexibles y con formas no planas para adaptarlas al sistema, mientras el procesamiento va incorporándose al propio dispositivo o se conecta remotamente mediante tecnologías inalámbricas. El horizonte es difícil de vislumbrar, aunque algunos

prototipos parecen indicar el camino en la dirección de una ampliación de las capacidades humanas, aparte de la posibilidad de paliar las consecuencias de enfermedades y lesiones. Estas ideas ya no pertenecen a la ciencia ficción, sino que hoy podemos considerarlas opciones viables en un futuro próximo. Pensemos en cuál es el estado actual de nuestra tecnología y qué servicios nos presta: ¿en qué medida los ordenadores constituyen una herramienta de ampliación de nuestras capacidades? Evidentemente es así, aunque en la actualidad sigan siendo elementos externos que controlamos con interfaces mecánicas y electrónicas, como un monitor, un teclado o un ratón. ¿Hay alguna razón para que no los incorporemos a nuestro organismo, si así lo permiten la biocompatibilidad de los materiales, la miniaturización y la existencia de interfaces neurales? Si esto llega algún día a hacerse con los teléfonos móviles, estaríamos ante algo muy próximo a la comunicación telepática. Estos dos ejemplos no suponen ningún cambio ni vulneración de la naturaleza humana, sino simplemente pasar a llevar puesto lo que actualmente llevamos encima. Incorporar unos gigabytes o unos terabytes de memoria a la nuestra propia no es algo muy distinto en el fondo a lo que ya hacemos, lo mismo que si hablamos de aumentar nuestra capacidad de cálculo o de mejorar nuestras habilidades de comunicación rompiendo la barrera de las lenguas mediante la traducción automática. Se trata de cambios revolucionarios en un terreno que ya no resulta ciencia ficción, aunque aún debamos esperar unos años hasta que comiencen a formar parte de nuestras vidas.

LECTURAS RECOMENDADAS

Carlson, Neil R., *Fisiología de la conducta*, Madrid, Pearson, 2014.

Gazzaniga, Michael S., *¿Qué nos hace humanos? La explicación científica de nuestra singularidad como especie*, Barcelona, Paidós Ibérica, 2010.

Hall, John E., *Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica*, Barcelona, Elsevier, 2016.

Kandel, Eric, *En busca de la memoria: el nacimiento de una nueva ciencia de la mente*, Buenos Aires, Katz, 2007.

Minsky, Marvin, *La máquina de las emociones*, Madrid, Debate, 2010.

Peña-Casanova, Jordi, *Neurología de la conducta y Neuropsicología*, Madrid, Panamericana, 2007.

Pinker, Steven, *La tabla rasa: la negación moderna de la naturaleza humana*, Barcelona, Paidós Transiciones, 2012.

Purves, Dale, *Neurociencia*, Madrid, Panamericana, 2016.

Redolar Ripoll, Diego, *Neurociencia cognitiva*, Madrid, Panamericana, 2014.

Rubia, Francisco J., *El cerebro espiritual*, Barcelona, Fragmenta, 2015.

ÍNDICE

afasia 21
Alzheimer, enfermedad de 8, 17-18, 71-73, 101, 112, 121-122, 127
amnesia 71-73, 129
aprendizaje
  emocional 64-67
  interoceptivo 66-67
  social 49, 73, 76-77
área
  de Broca 74
  de Wernicke 74
asociativo, aprendizaje 19, 23-24, 49, 57, 60-61, 92, 96, 103, 123

binding problem 41-42, 44, 123
BlueGene 112
Broca, Paul 21

canalrodopsina 130
cartografía 118, 120, 122
cerebelo 51, 59-60, 62, 71
cognición 18
complejo amigdalar 59
componente emocional 38, 52, 75
condicionamiento clásico 58-60, 64, 66-68, 71, 90
conexionismo 9, 24, 27-28
contingencia 24, 103
corteza
  prefrontal 38, 51, 59, 65, 74-76, 121-123
  visual 38, 75, 134
CREB 98-100, 106, 130-131

Dudai, Yadin 96-97
electrodos 131-132, 134-135

engrama 26, 35-37, 61, 127-130, 132
estriado 59, 73
excitabilidad 27, 30, 36, 59, 84, 86, 89-90, 92-93, 98, 101, 107
excitadores 32, 84, 86, 104

facilitación 86, 92
Fork, Richard 124

Gall, Franz Joseph 21
Galvani, Luigi 28
ganglio basal 75
giro dentado 65
glutamato 103-105
Golgi, Camillo 28-29

habituación 47, 55-57, 83-84, 86-87, 89, 92
Hebb, Donald 24, 26, 34, 91
heterosináptica 89, 92
hipocampo 51, 59-60, 65, 71-73, 75, 100-101, 121-123, 127, 131
homosináptico 86, 89
homúnculo 61, 63

inhibidores 32, 106
instrumental, condicionamiento 67-69, 71, 77, 90
interneurona 84, 88

Kandel, Eric 53, 55, 83, 86, 90-91, 93, 95, 98, 132

Lewontin, Richard Charles 95
localizacionista 21, 23

memoria
declarativa 18, 70-71, 127
emocional 48, 75
explícita 69-71
implícita 64, 70
social 98
microelectrodos 132, 134

neurodegenerativa, enfermedad 10
neurogenética 95-96
neuroimagen 11, 44, 47, 61, 69, 73, 77, 109, 117, 120-122, 131
núcleos talámicos 59

opsina 125
optogenética 11, 44, 109, 118, 123-132

paramnesia 49
Parkinson, enfermedad de 135
Pavlov, Ivan 11, 19, 22-24, 27, 49, 57, 59, 68, 103
pavloviano 24, 36
Penfield, Wilder Graves 61, 63
perceptrón 41, 43
plasticidad 17, 55, 103, 127
presináptica 25, 33, 85-86, 102, 104-105, 107
presinapsis 31, 92

Ramón y Cajal, Santiago 9, 24, 28-29, 91
recompensa 69, 122
refuerzo 11, 68, 76-77
regiones
corticales 50-51, 59, 62
subcorticales 59, 62, 64
relacional 70, 71
respuesta
emocional 65
vegetativa 48, 59
reticularismo/reticularista 28
Rosenblatt, Frank 41, 43

sensibilización 55-56, 86, 88-90, 92
Shannon, Claude 26
sinapsis 25-28, 30-31, 34-35, 39, 74, 84-85, 87, 90, 95, 102, 104, 107, 130
sincronización 42, 121-122
Skinner, B. F. 68-69
somatosensorial, corteza primaria 50, 59
Squire, Larry Ryan 72

Tauc, Ladislav 82-83, 91
tetanizante 101-102, 105
Thorndike, Edward Lee 27, 68
traza 10, 83, 87, 92, 96

Vesalio, Andrés 21

Yuste, Rafael 124